



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2020

Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques en vigueur depuis janvier 2020 - réponses aux questions fréquemment posées

Feller, Anita ; Wagner, Ulrich

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-195524>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Feller, Anita; Wagner, Ulrich (2020). Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques en vigueur depuis janvier 2020 - réponses aux questions fréquemment posées. Schweizer Krebs-Bulletin = Bulletin Suisse du Cancer, 40(3):253-265.

September 2020

03

Erscheint vierteljährlich
Jahrgang **40**

**SCHWEIZER
KREBSBULLETIN
BULLETIN SUISSE
DU CANCER**



GYNECOLOGIC **CANCER**

S E P T E M B E R

Behandlungszentrum
Stammzelltransplantation Basel/
Hämatologie Basel
S. 233-237

Source: VectorStock®, OlehSvetiukha

**Schwerpunkt:
Gynäkologische Tumoren**

Editorial

- 189 What is changed in gynecology in the last 6 years
C. Sessa

Pressespiegel

- 192-200 Cancer in the media

Krebs-Politik beleuchtet

- 203 BAG-Evaluation und Revision Art. 71a-d: Ein Schritt in Richtung verbesserte Zugangsgerechtigkeit?
F. Lenz

Nationale Strategie gegen Krebs

- 204-206 «Patienten suchen nach einer inneren Logik»
Interview mit Jakob Passweg
P. Ackermann

Kontroverses Thema – Medikamentenzulassung nur mit Phase II-Daten ausreichend?

- 208-209 Drug approval sufficient only based on phase II data? Possibly yes! - PRO
C. Sessa and V. Torri

- 210-212 Arguments against approving cancer drugs based on phase I/II data only - CONTRA
M.F. Fey

Schwerpunktthema: Gynäkologische Tumoren

- 215-220 Targeting the DNA Damage Response in ovarian cancer: current and future therapeutic opportunities
I. Colombo
- 221-224 Novelties in endometrial cancer: toward the precision medicine era
I. Betella, F. Multinu, N. Colombo
- 225-226 Recent achievements of ENGOT (European Network for Gynecological Oncological Trial groups)
A. González-Martín, L. Farrelly, E. Beranova, Z. Seps and M.R. Mirza

Spezialartikel

- 229-230 Fragen und Reflexionen zu Corona – Ein Erlebnisbericht aus nächster Nähe
M. Monteverde

Hämatologie- und Transplantationszentrum Basel

- 233-237 Behandlungszentrum Stammzelltransplantation Basel / Hämatologie Basel
J.R. Passweg

SAKK Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung

- 239 Swiss Post ESMO 2020
- 239 SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship
- 239 SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2020
- 239 SAKK Investigators' Education 2020
- 240 HEM PIONEER SAKK/Celgene Grant 2020
Call For Proposals
- 241 SAKK/Novartis Grant – Together for Patients Award
Call for Proposals

KLS Krebsliga Schweiz

- 242 Mit der «Gouvernementalen Lernspirale» den Zugang zu neuen Krebsmedikamenten sichern
D. Kohler
- 243 La «spirale d'apprentissage gouvernemental» au secours de l'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer
D. Kohler
- 244 Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz
Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

KFS Krebsforschung Schweiz

- 245 MATAO – MAintenance Therapy with Aromatase inhibitor in Epithelial Ovarian Cancer
V. Heinzelmann-Schwarz
- 245 The Future of Health Services Research in Switzerland
HSR Conference, October 28, 2020, Berne

SPOG Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe

- 247-250 Pediatric carcinomas – Two case reports.
Rare entities – network approach necessary
F.H. Schilling, C. Reimann, N. Stahr, P. Szavay

NICER National Institute for Cancer Epidemiology and Registration

- 253-259 Krebsregistrierungsgesetz seit Januar 2020 in Kraft – Antworten auf häufig gestellte Fragen der Meldepflichtigen
A. Feller, U. Wagner
- 259-265 Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques en vigueur depuis janvier 2020 – Réponses aux questions fréquemment posées
A. Feller, U. Wagner

OPS Onkologiepflege Schweiz

- 267 Onkologiepflegepreis – Praxisprojekte – Onkologiepflege Schweiz
- 268 Onkologiepflegepreis – Forschungsprojekte – AFG Onkologiepflege
- 269-270 Evaluation der Pflegesprechstunde «Gynäkologische Onkologie»
P. Mayer, A. Kobleder
- 271 Lehrgang der Onkologiepflege Schweiz:
Fachexpertin/Fachexperte Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege
- 272 2020/2021: Bildungsangebote + Netzwerke
Formations continues

Der seltene Fall

- 275-276 A case of cardiogenic shock due to severe pulmonary hypertension in a newly diagnosed high-grade serous ovarian cancer
L. Ponti, S. Venturelli, I. Colombo, C. Sessa, G. Brüllmann, S. Gyoerik-Lora, M. Del Grande

Autorenhinweise**Agenda****Schwerpunktthema Ausgabe Nr. 4/2020: Lymphome**

Eingabetermine 2020/2021 → Nr. 4/2020: 7. September – Nr. 1/2021: 11. Januar – Nr. 2/2021: 1. März – Nr. 3/2021: 12. Juli
Erscheinungsdaten 2020/2021 → Nr. 4/2020: 19. November – Nr. 1/2021: Mitte März – Nr. 2/2021: 5. Mai – Nr. 3/2021: Mitte September



BCC 2021

www.sg-bcc.org

17TH ST. GALLEN INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE 2021

Abstract
submission
deadline:
11 December
2020

Primary Therapy of Early Breast Cancer
Evidence, Controversies, Consensus

17 – 20 March 2021, Vienna/Austria

St. Gallen Oncology Conferences (SONK)

c/o Tumor and Breast Center ZeTuP

Rorschacherstrasse 150, 9006 St. Gallen / Switzerland

info@oncoconferences.ch, www.sg-bcc.org

What is changed in gynecology in the last 6 years

In the Krebsbulletin issue of September 2014 we had an update on the latest most promising developments in gynecology; specifically, we had reports on the first data on PARP inhibitors in ovarian cancer and the question whether they would become the next standard of care, on the development of HPV-based screening and HPV vaccination as potential tool to eliminate cervical cancer, on the first activities of the re-founded SAKK Working Group Gynecological Cancers and its acceptance in the ENGOT (European Network for Gynecological Oncological Trial groups) network.

Our selection of the topics proved correct and 6 years later we report on the promising clinical results achieved with molecular treatments targeting the Homologous Recombination (HR) and the DNA Damage Repair systems beyond PARP in high-grade serous ovarian cancer (HGSOC), on the improved molecular knowledge and the revolutionary changes in the management of endometrial cancer, and on the worldwide activities of ENGOT, which has become in the meantime the biggest cooperative group in gynecological cancers. To complete the update, in cervical cancer we have seen the rise and fall of the minimally invasive surgery in early stages [1], the definition and the initial implementation of the WHO program for the elimination of cervical cancer as public health problem, based on HPV-based screening and intensified vaccination program [2], and some initial results with immune checkpoint inhibitors, to be confirmed in already ongoing phase III studies, alone or in combination with chemotherapy or with antiangiogenics or radiotherapy.

In view of the pace of innovation and developments, which are our expectations for new achievements in gynecological cancers in the next 24 months? We expect to reach a significantly longer survival in the advanced stages HGSOC by improving further our knowledge on the molecular features of the disease and understanding of the most rationale sequence and combination of treatments, and to define the predictive and prognostic values of microsatellite instability in endometrial cancer and the best personalised treatments.

Which are the targets we strive for? To define recommendations and procedures for genetic testing and counselling in clinical practice, to implement an effective involvement of patients in clinical research, to raise public awareness on its value and needs, to achieve a working referral system for the care of patients with gynecological cancers in high-quality specialized centers.

Overall, all the above achievements have, as common denominators, an improved knowledge of the molecular biology and a strong translational component. Take home messages for SAKK, the GY WG and the gynecology community are that significant improvements and better patients care can be achieved only by bringing research into clinics and by offering to patient the participation to rationale clinical studies within cooperative groups.

*Prof. Cristiana Sessa
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
Bellinzona, Switzerland
cristiana.sessa@eoc.ch*

References

1. Nitecki R, et al. Survival after minimally invasive vs open radical hysterectomy for early-stage cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol, June 2020. doi:10.1001/jamaoncol.2020.1694
2. https://www.who.int/docs/default-source/cervical-cancer/cervical-cancer-elimination-strategy-updated-11-may-2020.pdf?sfvrsn=b8690d1a_4

Redaktion

Prof. Dr. Franco Cavalli, Koordination: Sabina Briner
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI), Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli, 6501 Bellinzona
Tel. 091 811 82 30, Fax 091 811 80 56, sabina.briner@sakk.ch

SAKK

Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung / Groupe Suisse de Recherche Clinique sur le Cancer
Verantwortlich: Flurina Hoffmann, SAKK, Effingerstrasse 33, 3008 Bern
Tel. 031 508 41 80, Fax 031 508 41 42, flurina.hoffmann@sakk.ch

NICER

Nationales Institut für Krebs Epidemiologie und -registrierung / Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer
Direktor: Dr. Ulrich Wagner, Foundation National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER)
c/o Universität Zürich, Hirschengraben 82, 8001 Zürich, Tel. 044 634 53 74, Fax 044 634 54 44, contact@nicer.org

SPOG

Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe / Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse
Präsidentin: Dr. med. Katrin Scheinemann, Kantonsspital Aarau, Klinik für Kinder und Jugendliche, 5001 Aarau
Tel. 062 838 49 13, Fax 062 838 49 93, katrin.scheinemann@ksa.ch

KLS

Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer
Verantwortlich: Stefanie de Borja, KLS, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 93 31, Fax 031 389 91 62, media@krebssliga.ch

KFS

Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation Recherche suisse contre le cancer
Verantwortlich: Dr. Rolf Marti, KFS, Effingerstrasse 40, Postfach 7021, 3001 Bern
Tel. 031 389 91 45, Fax 031 389 91 62, rolf.marti@krebssforschung.ch

ISREC / EPFL

Institut Suisse de Recherche Expérimentale sur le Cancer / École Polytechnique Fédérale de Lausanne
Responsable: Prof. Dr. Douglas Hanahan, ISREC-EPFL, Bâtiment SV, Station 19, 1015 Lausanne
Tel. 021 693 06 57, Fax 021 693 06 60, db@epfl.ch

SASRO

Scientific Association of Swiss Radiation Oncology
President: Prof. Dr. med. Jean Bourhis, Service de Radio-Oncologie, Département d'Oncologie, Bureau BH10/918, Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne
Tel. 021 314 46 66, Fax 021 314 46 01, jean.bourhis@chuv.ch

Oncoreha.ch

c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, info@oncoreha.ch
Co-Präsidenten: Med. pract. Peter Lermen, Verantwortlicher Internistisch-onkologische und Muskuloskelettale Rehabilitation, Berner Klinik Montana, Tel. 027 485 58 77, peter.lermen@bernerklinik.ch; PD Dr. Florian Strasser, Chefärzt Integrierte Onkologische Rehabilitation und Cancer Fatigue Clinic, Klinik Gais, Tel. 071 791 67 80, f.strasser@klinik-gais.ch

OPS

Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse
Verantwortlich: Irène Bachmann-Mettler, Geschäftsstelle Onkologiepflege Schweiz, Hirstigstrasse 13, 8451 Kleinandelfingen
Tel. 052 301 21 89, Fax 052 317 39 80, info@onkologiepflege.ch, www.onkologiepflege.ch

SGPO

Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de Psycho-Oncologie
Sekretariat SGPO, c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, Postfach 8219, 3001 Bern
Tel. 031 389 91 30, Fax 031 389 91 60, kontakt@psycho-onkologie.ch

SGMO

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie / Société Suisse d'Oncologie Médicale
Verantwortlich: Prof. Dr. med Markus Borner, SGMO, c/o Pro Medicus GmbH, Bahnhofplatz 4, 8001 Zürich
Tel. 043 266 99 17, Fax 043 266 99 18, sgmo@promedicus.ch

SGPath

Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie
Verantwortlich: Prof. Dr. Rupert Langer, Institut für Pathologie, Universität Bern, Murtenstrasse 31, 3010 Bern
Tel. 031 632 32 47, rupert.langer@pathology.unibe.ch

Folgende Firmen sind Mitglieder des SAKK Industriepools:**PLATIN**

AstraZeneca AG
Bristol-Myers Squibb
Celgene | A Bristol-Myers Squibb Company
Eli Lilly (Suisse) SA
Incyte Biosciences Austria GmbH
Myriad Genetics GmbH
Pierre Fabre Pharma AG
Roche Pharma (Schweiz) AG
Takeda Pharma AG

GOLD

AbbVie AG
Amgen Switzerland AG
Astellas Pharma AG
Bayer (Schweiz) AG
Daiichi Sankyo (Schweiz) AG
Exact Sciences Intl Sàrl
Gilead Sciences Switzerland Sàrl
GlaxoSmithKline AG
IPSEN PHARMA GmbH

Janssen-Cilag AG
Merck (Schweiz) AG
MSD Merck Sharp & Dohme AG
Mylan Pharma GmbH
Novartis Pharma (Schweiz) AG
Pfizer AG
PharmaMar AG
Sandoz Pharmaceuticals AG
sanofi-aventis (schweiz) ag/Sanofi-Genzyme
Servier (Suisse) S.A.
Vifor AG



SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

THE SOHC 2020 GOES VIRTUAL!

This year's Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC) will take place as a virtual congress. After careful evaluation of all scenarios, the SOHC supporting association has come to the conclusion that a virtual congress is the best option:

- Given the importance of exchange and networking, we offer a safe space for all hematological and oncological professionals
- We minimize the COVID-19 infection risk, for all congress participants and for our patients
- A virtual congress offers the opportunity to put together their programme flexibly and individually
- Even though the use of modern tools opens up a wide range of opportunities for interactive exchange and networking, we very much regret not being able to organise a face-to-face meeting this autumn. Given the current increase in the number of COVID-19 cases and the risk of having to quarantine a large number of Swiss oncologists, haematologists, other specialists and professionals if a positive case is diagnosed at the congress, we believe that conducting the SOHC as virtual congress is the most responsible decision

The programme for the virtual congress will be revised and communicated as soon as possible. Registration fees already paid will be refunded or offset against the new, lower registration fee for the virtual congress. Abstract submission and prices for the best papers remain unchanged. The programme will be adapted in such way that the necessary certificates of participation (basic course SGMO, advanced course SGH) can be obtained for doctors in further education.

For the SOHC supporting association:

A handwritten signature in blue ink, reading 'Jakob Passweg'.

Prof. Dr. med. Jakob Passweg
Congress President

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'D. Froidevaux'.

M Sc Dominique Froidevaux
Managing Director

Further information to find on the SOHC website: www.sohc.ch

«Viren kennen Klassengrenzen»

Ob Spanische Grippe oder Coronavirus: «Infektionskrankheiten treffen nie alle sozialen Schichten gleich», sagt der Zürcher Geschichtspräsident Flurin Condrau. Dabei habe jeder Mensch ein Recht auf Gesundheit.

work: Sars, Schweine- und Vogelgrippe, Ebola und jetzt das neue Coronavirus. Täuscht der Eindruck, oder kommt es tatsächlich immer häufiger zu Viren-Epidemien?

Flurin Condrau: Nein, dieser Eindruck täuscht nicht. Seit den späten 1980er Jahren geht man in der Forschung von einem Wiederaufflackern von Infektionen aus. Bis zum Jahr 2000 handelte es sich mehrheitlich um aussereuropäische Erscheinungen. Doch mit Sars, der Vogel- und der Schweinegrippe kamen die neuen Epidemien auch in den westlichen Industrienationen an.

Als Folge eines globalisierten Kapitalismus?

Das wäre mir eine zu steile Hypothese. Aber sicher muss man über die Rolle der pharmazeutischen Grossindustrie sprechen. Diese investiert dort, wo sie Profit erwartet. Und zumindest bis vor kurzem konnte man mit der Impfstoffentwicklung nicht viel Geld verdienen. Und mit der Bekämpfung von Viren der Zukunft auch nicht...

Lässt sich die Spanische Grippe überhaupt mit dem Coronavirus vergleichen?

Nur bedingt. Als die Spanische Grippe wütete, wusste die Welt noch nichts von Viren. Ihre Existenz konnte erst 1935 bewiesen werden. Zudem trat die Grippe genau dann auf, als der Erste Weltkrieg gerade beendet wurde. Das ist eine ganz andere Ausgangslage als heute. Die Menschen waren durch den Krieg und die damit verbundene Versorgungskrise ja schon geschwächt.

Aber es gibt Parallelen: 1918 liefen die Fabriken einfach weiter. Und auch heute baut und produziert die Schweiz munter weiter. Und die SVP möchte die Läden und Restaurants am liebsten schon nach Ostern wieder öffnen.

Ich verstehe, dass Unternehmen, die vor einer fundamentalen Krise stehen, baldige Massnahmen fordern. Aber wenn man jetzt schon diskutiert, wie man den Alltag möglichst rasch wiederherstellen könnte, vermittelt das ein völlig falsches Sicherheitsgefühl. Es signalisiert, das Schlimmste sei schon vorbei. Sicher müssen Ausstiegsstrategien verhandelt werden. Deshalb braucht es auch unbedingt eine Fortsetzung des Parlamentsbetriebs. Eine Parallele von Covid-19 zu der Spanischen Grippe sehe ich aber in der ungleichen Betroffenheit der Bevölkerung.

Sie meinen das Alter als Risikofaktor?

Nicht nur. Aus Spanien weiss man, dass die Arbeiterquartiere von Corona schwerer betroffen sind als die Mittelstands- und Oberschichtsquartiere. Wenn man genau hinsieht, erkennt man: Das Virus respektiert die Klassengrenzen.

Aber das Virus kann doch alle treffen ...

... aber es wäre das erste Mal, dass eine Infektionskrankheit alle sozialen Schichten gleichermaßen betrifft. Nehmen Sie Italien mit seinem kaputtgesparten Gesundheitswesen. Oder jene Menschen, die nur Schwarzarbeit leisteten und deshalb jetzt keine Kompensationen erhalten. Oder das afrikanische Land Malawi: Es hat 15 Millionen Einwohner und 25 Intensivbetten! Das Virus wirkt wie ein Brennglas, in dem die Ungleichheit sichtbar wird...

Work, 9. April 2020

Als der Würgeengel umging

Im November 1918 spitzte sich die Lage in der Schweiz zu. Erstmals drohte ein Landesstreik. Und gleichzeitig wütete die Spanische Grippe. Trotzdem liess das Militär Tausende Soldaten einrücken – gegen die streikenden Arbeiterinnen und Arbeiter. Am Ende zählte die Schweiz 25'000 Grippe-Tote...

Die Spanische Grippe griff tief ins Leben der Bevölkerung ein. Unerbittlich schritt sie voran, nichts schien sie stoppen zu können. Ende Juli 1918 waren weite Teile der Schweizer Industrie lahmgelegt. Beim Maschinenbauer Sulzer in Winterthur lag mehr als ein Drittel der 5000 Beschäftigten krank darnieder. In der benachbarten Schweizerischen Lokomotiv- und Maschinenfabrik zählte man 100 Opfer. Auch in der Spinnereimaschinen-Fabrik Rieter waren zahlreiche Buezer erkrankt. Die Spitäler waren überfüllt. Ärzte und Krankenschwestern chrampten rund um die Uhr. Die Zahl der Toten stieg rasch an. Der Luzerner Historiker Patrick Kury sagt: «Die Pandemie traf die Schweiz unvorbereitet.» Die Behörden seien überfordert gewesen und hätten chaotisch reagiert. Bundeshilfe gab es nicht.

Ausgebeutete Lohnsklaven

Das behördliche Versagen löste in der Bevölkerung Erbitterung aus. Die Gemeinden schlossen Schulen, Kinos, Theater, Kirchen und verboten Versammlungen. Aber die Beizen blieben offen. Und auch für die Industrie gab es keine Einschränkungen. Unter den Textilarbeiterinnen und -arbeitern gehe der «Würgeengel» um, hiess es daher in der Zeitung «Die Gewerkschaft» in Anspielung auf die Bibel. Der Kommentator sah die Pandemie als «grausige Begleiterscheinung des Weltkriegs», die nun

die hungernden, schlecht entlöhnten und ungeschützten Buezerinnen und Buezer dahinnahme. Polemisch schrieb er über den simplen Rat von Ärzten, sich ausreichend zu ernähren: «Kann ein Textilarbeiter für seine Familie noch Eierspeisen beschaffen? Kann er ihr genügend Milch zu trinken geben? Unsinn!» An der Grippe sei der Krieg schuld, an den vielen Opfern unter den Textilarbeitern aber der Geldhunger der Fabrikanten: «Sie beuten den Körper ihrer Lohnsklaven niederträchtig lange aus, wiewohl sie wissen, dass er kraftlos und ausgemergelt ist.»...

Sozialdemokratische Medien wie das Zürcher «Volksrecht» oder die «Berner Tagwacht» nutzten die Spanische Grippe, um die verhasste Militärführung anzuprangern. Diese hatte damals bereits gegen einen möglichen Landesstreik mobilgemacht. Tausende von Soldaten mussten einrücken – ungeachtet des hohen Infektionsrisikos. Oft waren die jungen Männer gezwungen, in improvisierten Unterkünften auf faulem Stroh zu lagern. Dabei steckten sie sich prompt massenhaft an. Am Ende der Epidemie im Mai 1919 zählte man 1500 tote Soldaten...

Seuchengefahr durch Truppen

Bei Arbeiterführer Robert Grimm und dem Oltener Aktionskomitee war die Pandemie nur am Rand ein Thema. Sie hatten genug mit der Ausarbeitung der sozialen Forderungen und der Vorbereitung des Generalstreiks zu tun. Als die zweite, noch stärkere Grippewelle im Oktober 1918 durch die Schweiz zog, sah sich Grimm mit Vorwürfen von Bürgerlichen eingedeckt. Der Streik sei eine «unverantwortliche Gefährdung unseres Volkes», schmettete ihm ein rechter Nationalrat entgegen. Volksversammlungen würden nur die Grippe vermehren. Grimm war aber nicht auf den Mund gefallen: «Sie haben durch die Mobilisation der Truppen die Seuchengefahr vermehrt und Hunderte der ansteckenden Krankheit und der Todesgefahr überantwortet», gab er scharf zurück. Und: «Wir weisen den Vorwurf energisch zurück und lassen uns da nichts vorwerfen.»

Nur die toten Soldaten zählten

Die Grippetoten wurden so zu einem Politikum. Aber halt eben nur jene, die im patriotischen Dienst standen, nämlich die wehrhaften Soldaten der Armee. Von den viel zahlreicheren anderen Opfern der Seuche war in der politischen Auseinandersetzung kaum die Rede. Historiker Patrick Kury schreibt: «Kaum war der Landesstreik niedergeschlagen, interessierten nur noch die grippetoten Soldaten, nicht jedoch die Zivilisten, geschweige denn die ebenfalls in hoher Zahl gestorbenen Arbeiterinnen und Arbeiter.»

Schlimmer noch: Die Bürgerlichen schoben der Landesstreik-Leitung vom Oltener Aktionskomitee sogar die Schuld an den Grippetoten in die

Schuhe. Namentlich der damalige Bundespräsident Felix Calonder. Im Nationalrat tönnte das so: «Die Anstifter müssen sich heute bewusst sein, welch namenloses Leid und Unglück sie über unser Volk gebracht haben, dessen pflichtgetreue Söhne im Militärdienste zur Aufrechterhaltung von Ruhe und Ordnung so zahlreich der heimtückischen Grippe zum Opfer gefallen sind.»

Zynisch, wenn man bedenkt, dass der Motor des Landesstreiks die damalige materielle Not der Bevölkerung war: Es fehlte an Kohle und Nahrungsmitteln, viele Familien litten Hunger, es gab keine soziale Absicherung, sondern nur Suppenküchen für die Armen. Die Löhne waren tief und die Arbeitslosigkeit hoch, während die Oberschicht fette Dividenden einstrich und es sich trotz Kriegszeiten gutgehen liess. Kein Wunder, schrieb ein Kommentator damals anklagend: «Wann wird der Racheengel erscheinen, der dem verruchten Ausbeutungssystem, dem Hauptschuldigen, den Garaus machen wird?»

Work, 9. April 2020

Der Pharmasektor verzerrt die Exportstatistik

Während alle anderen Schweizer Exporteure wegen der Pandemie darben, zeigen sich die Medikamentenhersteller in bester Verfassung.

Woher soll die Schweizer Wirtschaft derzeit noch konjunkturellen Antrieb erhalten? Vom Privatkonsum wohl kaum, da es bei landesweit geschlossenen Läden fast ein Ding der Unmöglichkeit ist, in gewohnter Menge zu konsumieren. Auch von den Investitionen ist kaum Rückenwind zu erwarten, da man sich in unsicheren Zeiten mit zukunftsgerichteten Engagements zurückhält. Kräftig am Geldausgeben ist eigentlich nur der Staat. Doch erfreulicherweise hält sich im ersten Quartal auch der Exportsektor erstaunlich gut, wie Zahlen der Eidgenössischen Zollverwaltung zeigen.

Das in den ersten drei Monaten registrierte Exportwachstum von 1% ist aber trügerisch. Erstens war die Tragweite der Corona-Krise bis Mitte Februar noch kaum absehbar und die Zuversicht somit noch relativ gross. Zweitens verdankt der Exportsektor sein Plus einem einzigen Wirtschaftszweig, nämlich der chemisch-pharmazeutischen Produktion. Diese Branche legte im Berichtsquartal um 5,6% (oder 1,6 Mrd. Fr.) zu. Weil dieser Sektor schon für über die Hälfte der saisonbereinigten Ausfuhren verantwortlich ist, reichte das Plus aus, um die sinkenden Exporte der anderen Branchen mehr als nur zu kompensieren.

Die Dominanz von Chemie und Pharma lässt die Exportwirtschaft in einem allzu freundlichen Licht erscheinen. Die Branche gehört zu den wenigen Sektoren, die in der Corona-Krise weiter haben zulegen können. Dabei fällt auf, dass im ersten Quartal sämtliche Untergruppen zum Exportwachstum beigetragen haben. Der prozentual stärkste Antrieb ging noch im Januar von den pharmazeutischen Wirkstoffen aus (+26%). Bis zum März waren es dann schon die Medikamente, die mit einem Zuwachs um 34% das stärkste Wachstum beisteuerten.

Abseits des Chemie- und Pharmasektors, dessen Ausfuhren erstmals über die Marke von 30 Mrd. Fr. stiegen, sieht das Bild düster aus. Der Einbruch der globalen Nachfrage spiegelt sich immer klarer in den Statistiken. Unter stark rückläufigen Verkäufen leiden vor allem die Ausfuhren von Fahrzeugen (-15,7%), Metallen (-5,2%), Maschinen und Elektronik (-3,9%), Uhren (-2,9%), Nahrungs- und Genussmitteln (-2,5%) sowie Präzisionsinstrumenten (-0,7%). Beunruhigend ist dabei der Trend: In allen genannten Branchen sanken die Ausfuhren von Monat zu Monat immer deutlicher.

Zur Ohnmacht der Unternehmen trägt bei, dass eine Trendumkehr primär vom Verlauf der Covid-19-Erkrankungen abhängt, also von einem Faktor, den die Firmen selber nicht beeinflussen können. Die zeitliche und geografische Ausbreitung der Pandemie zeigt sich dabei auch in den Exporten. So legten die Ausfuhren nach Nordamerika, wo das Virus eher spät auftrat, im ersten Quartal noch um 7,8% zu. Jene nach Europa verzeichneten noch ein Plus um 0,7%. Und die Ausfuhren nach Asien, wo das Virus zuerst für Verwerfungen sorgte, sanken bereits um 1,1%, vor allem aufgrund des Einflusses von China (-8,0%).

Es braucht wenig Phantasie, um ein Überschwappen der Schwäche auch auf den amerikanischen Markt zu erwarten. Eine robuste Exportwirtschaft wäre derzeit aber wichtiger denn je. Denn anders als die Finanzkrise von 2008, die europäische Schuldenkrise von 2012 oder der Franken-Schock von 2015 beeinflusst die Corona-Krise auch unmittelbar die Binnenwirtschaft. Der Binnenkonsum agiert also nicht länger als Stabilisator für den Aussensektor. Schätzungen gehen vielmehr davon aus, dass die Konsumnachfrage heute rund 20% niedriger liegt als vor dem bundesrätlichen Entscheid für einen teilweisen Lockdown.

Um die Betroffenheit der Branchen abzuschätzen, haben die Ökonomen der Credit Suisse die Handelsströme der 15 grössten Schweizer Exportbranchen in die 28 wichtigsten Abnehmerländer studiert. Die Analyse kommt zum Resultat, dass der Maschinenbau am stärksten unter der Corona-Krise leiden dürfte; erstens aufgrund der besonders starken Abschwächung

in den Zielregionen Europa und Asien, zweitens wegen der generell hohen Sensibilität der Branche gegenüber konjunkturellen Schwankungen im Ausland. Laut der CS werden aber auch die Uhrenindustrie und die Metallbranche den Nachfrageeinbruch im Ausland überdurchschnittlich stark zu spüren bekommen.

Neue Zürcher Zeitung, 22. April 2020

Bakterien gegen Darmkrebs

Forscher haben eine neuartige Therapie gegen Darmkrebs entdeckt, eine der häufigsten Krebsarten.

Bewährt sie sich in der Praxis, könnte sie in wenigen Jahren zugelassen werden.

Wer heute an Darmkrebs erkrankt, muss sich meist einer langwierigen, intensiven Behandlung unterziehen. Je nach Stadium des Tumors handelt es sich um chirurgische Eingriffe, Chemotherapie oder Bestrahlung. Wäre es nicht wunderbar, diese belastenden Behandlungsarten gegen eine simple, ebenso wirksame Pille eintauschen zu können? Der Nutzen wäre gross. Denn der Darmkrebs ist eine der häufigsten Krebsarten: Rund 5000 Menschen erkranken jährlich in der Schweiz neu daran. Die heutigen Therapiemöglichkeiten sind begrenzt, und die Lebenserwartung für Menschen mit fortgeschrittenem Darmkrebs nach wie vor schlecht. Nur 10 bis 20 Prozent von ihnen überlebt länger als fünf Jahre.

Bakterien aktivieren Immunzellen

Ist eine solche Pille nur ein Wunschtraum? Nein, das ist sie nicht – die aktuelle Forschung geht genau in diese Richtung. So zum Beispiel am Universitätsspital Zürich.

Im Brennpunkt stehen dabei Darmbakterien, die eine wichtige Rolle im Immunsystem spielen. «Es gibt Darmbakterien, die dazu beitragen, unseren Körper gesund zu halten und insbesondere unser Immunsystem zu trainieren», erklärt Michael Scharl, Magen-Darm-Spezialist am Universitätsspital Zürich. Diese Bakterien verhindern zudem, dass krankheitsregende Bakterien, wie zum Beispiel Durchfallkeime oder krebsfördernde Keime, sich vermehren. Fehlen diese «gesundheitserhaltenden» Bakterien oder sind sie in ungenügender Masse vorhanden, gerät das Immunsystem ausser Kontrolle. Es entstehen Krankheiten wie chronische Darmentzündungen, Darmkrebs oder andere Tumorarten.

Scharl arbeitet an einer Methode, die zum Ziel hat, dereinst mit solchen Bakterien Krebs zu bekämpfen. Es sollen dabei idealerweise

genau jene Immunzellen aktiviert werden, die die Krebszellen abtöten können. Ausserdem können diese Bakterien auch dazu beitragen, dass die bereits etablierten Immuntherapien besser greifen. Mit diesen versucht man, das Immunsystem in Stellung zu bringen gegen Krebserkrankungen. Die eingesetzten Wirkstoffe, künstlich hergestellte Antikörper, lösen zwar eine Abwehrreaktion aus; die ist aber unspezifisch und richtet sich nicht nur gegen die Tumorzellen, sondern auch gegen gesundes Gewebe. Hinzu kommt, dass auf die Immuntherapie nur eine kleine Gruppe von Krebspatienten anspricht. Mit dem neuen Bakterienansatz, der derzeit weltweit nur von ein paar kleineren Biotechfirmen verfolgt wird, soll sich dies ändern. «Von der Bakterientherapie erhoffen wir uns, eine deutlich wirksamere und verträglichere Krebstherapie, ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

Bakterien nach Bedarf

Im Rahmen von Studien wird eine Bakterientherapie in Kombination mit Immuntherapien bereits angewandt, meist bei schwarzem Hautkrebs, einem hochgradig bösartigen Tumor. Die Auswahl der Bakterien erfolgte jedoch nach anderen, patientenunabhängigen Kriterien als jetzt am Universitätsspital. Das Forscherteam rund um Michael Scharl konzentriert sich überdies zuerst auf Dickdarmkrebspatienten. Die Frage, so Scharl, lautet zunächst: Welche Darmbakterien fehlen den Patienten? «Wir haben entdeckt, dass Darmkrebspatienten genau jene Bakterien fehlen, die das Immunsystem gegen die Tumorzellen aktivieren könnten respektive die Immuntherapie wirksamer machen würden.» Die fehlenden Bakterien liessen sich problemlos in einem Labor züchten, wodurch ein Infektionsrisiko ausgeschlossen würde, zum Beispiel im Vergleich zu einer Transplantation von einem Fremdspender. Die Bakterien könnten in Tabletten- oder Pulverform verabreicht werden. Auf diese Weise werden aktuell schon zahlreiche Probiotika produziert und verkauft, die ebenfalls aus Bakterien bestehen. Mit diesem Vorgehen erhielten Dickdarmkrebspatienten gezielt jene Bakterien, die sie benötigen.

In einem nächsten Schritt wollen Scharl und sein Team zusammen mit Kooperationspartnern diese Bakterientherapie in einer gross angelegten Studie am Menschen testen. Falls die Therapie erfolgreich ist, könnte sie in drei bis fünf Jahren auf den Markt gelangen.

Vorsorge ist besser als Therapie

Ungeachtet vielversprechender Darmkrebstherapien kommt der Krebsvorsorge weiterhin höchste Bedeutung zu. Wird der Tumor früh entdeckt, kann er vollständig entfernt werden und die Krankheit ist in den meisten Fällen geheilt. Je fortgeschrittener der Tumor, umso schwieriger ist er zu behandeln und umso schlechter sind die Ergebnisse.

Die wichtigsten Untersuchungsmethoden zur Früherkennung von Darmkrebs sind weiterhin der «Blut-im-Stuhl-Test» und die Darmspiegelung. Die Krebsliga empfiehlt die Darmkrebsfrüherkennung für Frauen und Männer ab 50 Jahren, je nach familiärer Vorbelastung auch schon früher.

Aargauer Zeitung, 22. April 2020

Swissmedic verurteilt das Berner Inselspital

In fast 100 Eingriffen mit Medizinprodukten kam es zu «schwerwiegenden Vorkommnissen».

Diese hätten die Kliniken der Insel-Gruppe der Behörde melden müssen. Der Patient war im Herbst 2017 wegen einer massiv erweiterten Schlagader ins Inselspital gekommen. Mit einem Katheter sollte das Problem untersucht und behoben werden. Doch wie Recherchen zeigen, kam es während des Eingriffs zu einem Notfall. Die Spitze des Katheters, den der Chirurg durch die Blutbahn einführte, rutschte weg und durchstach die Gefässwand, was eine massive Blutung zur Folge hatte. Die Mediziner unternahmen mehrere Versuche, den Blutfluss zu stillen. Der Patient wurde auch sofort auf die Intensivstation verlegt, verstarb aber trotzdem.

Ein fataler Zwischenfall. Und nicht zwingend ein Kunstfehler des Mediziners. Möglich wäre auch, dass es an einem fehlerhaften Katheter lag. Deshalb wäre das Spital verpflichtet gewesen, den Vorfall der Schweizer Heilmittelbehörde Swissmedic zu melden. Das Gesetz sieht für schwerwiegende Komplikationen mit Medizinprodukten jeglicher Art eine Meldepflicht vor. Nur so kann Swissmedic fehlerhafte Prothesen, Implantate, Herzschrittmacher oder eben Katheter vom Markt nehmen lassen, Patienten warnen und vor Folgeschäden schützen.

Die Insel Gruppe AG verletzte diese Pflicht immer wieder. Sie hat zwischen Oktober 2016 und Dezember 2017 fast 100 «schwerwiegende Vorkommnisse» nicht korrekt rapportiert und sich dadurch strafbar gemacht. Dies geht aus einem Strafbescheid von Swissmedic hervor.

Die Insel-Gruppe habe ihre Meldepflicht «absolut unzureichend» wahrgenommen, steht im Schuldspruch vom letzten Dezember. Für Swissmedic ist die Verfehlung schwerwiegend. Die Aufarbeitung aller Fälle habe ergeben, «dass es sich bei den beschriebenen Zwischenfällen um äusserst gravierende Ereignisse handelt, die allesamt zu schwerwiegenden Gesundheitsbeeinträchtigungen bis hin zum Tod führen könnten».

Hersteller meldeten sich selber bei der Aufsicht

So entdeckte ein Chirurg zum Beispiel eine brüchige Stelle bei einer Hüftprothese. In einer mehrstündigen Operation musste er diese herausoperieren. Doch eine Meldung an Swissmedic, um andere Patienten möglicherweise vor dem gleichen Leid zu bewahren, blieb aus. Problematisch verliefen dem Vernehmen nach auch Operationen mit sogenannten Stents. Sie werden implantiert, um Blutgefässe offen zu halten, meist am Herz, lösten sich zum Teil aber vom Werkzeug und verloren sich im Gewebe.

«Bei den betroffenen Medizinprodukten handelt es sich mehrheitlich um kardiologische Geräte, welche bei Patienten verwendet werden, die bereits eine Herzschwäche aufweisen und somit zu den Hochrisikopatienten zählen», schreibt Swissmedic. «Bereits geringe Funktionsstörungen führen aufgrund der geschwächten Konstitution der Patienten mit Herzstörungen unweigerlich zu lebensbedrohlichen Komplikationen.»

Fehlerhaft war offenbar auch eine künstliche Herzpumpe, verbunden mit einem Kontrollgerät ausserhalb des Körpers. Bei diesem funktionierte die Anzeige «No Power» nicht, was bei leeren Batterien äusserst gefährlich sein kann. Ausserdem verstarb eine Person an Herzinsuffizienz, obwohl sie einen implantierten Defibrillator trug. Das Spital rapportierte auch diesen Fall nicht bei Swissmedic. Stattdessen gelangten die Hersteller selbst an die Behörde.

Nur so kamen die Ermittler den Spitälern auf die Spur. Denn Hersteller, welche die Insel-Gruppe mit Medizinprodukten beliefern, meldeten ihrerseits 124 schwerwiegende Ereignisse. Die Berner Kliniken gleichzeitig jedoch nur 28, also offensichtlich viel zu wenige. Und das, obwohl die Regeln klar sein sollten. Seit Jahren sensibilisiert Swissmedic die Gesundheitsbranche auf die Meldepflicht, macht Informationsveranstaltungen und führt auf ihrer Website Merkblätter.

Zur gewünschten Sensibilisierung führte das offenbar nicht. Swissmedic kritisiert im Strafbescheid: «Das vorliegende Strafverfahren verdeutlicht, dass nach wie vor schwerwiegende Vorkommnisse, welche das Leben oder die Gesundheit einer Vielzahl von Patienten unmittelbar gefährden oder gefährden könnten, nicht gemeldet werden.»

Millionen-Busse ist nicht möglich

Dies galt nicht nur in Bern. Bereits vor der Insel-Gruppe haben sich auch andere Institutionen strafbar gemacht, wie diese Zeitung enthüllte. Im Frühling 2018 verurteilte die Heilmittelbehörde die Universitätsspitäler Zürich und Basel sowie das St. Galler Kantonsspital wegen schwerer Verstösse gegen die Meldepflicht. Sie hatten von einem Zuger Lieferanten fehlerhafte Medizinprodukte eingekauft. In St. Gallen wurden unter anderem rostige und verbogene

Kanülen verwendet. Am Zürcher Unispital brach während einer Operation gar die Spitze einer Kanüle ab, manche wiesen Splitter auf.

All diese gravierenden Mängel meldeten die Spitäler der Heilmittelbehörde nicht. Später verurteilte Swissmedic auch die Zürcher Universitätsklinik Balgrist und das Regionalspital Morges VD. Die Spitäler gaben danach bekannt, dass sie ihr Meldesystem verbessert hätten.

Pro Klinik gab es ein Busse von 5000 Franken. So ist es auch bei der Insel-Gruppe. Zum Tatzeitpunkt war dies die höchstmögliche Strafe. Zwar wollte der Bundesrat die Limite mit der Revision des Heilmittelgesetzes deutlich erhöhen, auf bis zu 5 Millionen Franken. «Dies wurde jedoch durch die Parlamentsmehrheit abgelehnt», wie aus der Antwort auf eine Interpellation hervorgeht.

Die Insel-Gruppe hat den Strafbescheid akzeptiert. «Wir haben unmittelbar nach Kenntnis der Busse reagiert und Massnahmen eingeleitet», sagt Kommunikationsleiter Alex Josty. Eine Person für die Meldepflicht von Medizinprodukten wurde eingestellt, Schulungen wurden durchgeführt und die Prozesse systematisiert. «Die Meldungen von schwerwiegenden medizinischen Ereignissen aufgrund mangelhafter Medizinprodukte sind wichtig für die Patientensicherheit», hält auch Josty fest.

Er betont aber, dass sich der Verdacht am Ende nur selten bestätigte. So habe die Analyse von 72 Geräten und Implantaten ergeben, dass bei weniger als zehn Prozent ein tatsächlicher Zusammenhang zwischen dem Medizinprodukt und der medizinischen Komplikation bestand.

«Es ist unsererseits unbestritten, dass wir die Meldepflicht verletzt haben», sagt Josty. «Jedoch ist die Anzahl der fehlerhaften Meldungen seitens der Hersteller für uns nicht nachvollziehbar.» Zum Beispiel im Fall der Person, die trotz implantiertem Defibrillator verstarb. Der Hersteller hatte den Vorfall gemeldet. «Aus Sicht der behandelnden Ärzte war der Tod nicht auf ein fehlerhaftes Medizinprodukt, sondern auf ein Fortschreiten der Grunderkrankung zurückzuführen», sagt Josty. «Deswegen erfolgte keine Meldung.»

Tages-Anzeiger, 7. Mai 2020

Medikamente - Produktion zurückholen

Eine Gruppe von Pharmafirmen will wieder mehr Arzneimittel in der Schweiz produzieren – fordert aber höhere Preise.

Der Engpass an Medikamenten war schon vor der Coronakrise akut. Mit der Pandemie hat sich das Problem in der Schweiz noch ver-

schärft. Knapp wurde etwa ein Mittel, das auf Intensivstationen zum Intubieren von schwererkrankten Patienten benötigt wurde. Doch es traf auch weitverbreitete Medikamente wie das Schmerzmittel Paracetamol. Wie bei den Nahrungsmitteln kam es auch hier zu Hamsterkäufen. Der Bundesrat limitierte die Abgabe diverser Medikamente auf eine Packung.

Die Entwicklung führt die Abhängigkeit von Ländern wie China und Indien vor Augen. Insbesondere die Inhaltsstoffe vieler Medikamente stammen von dort. Bei den Antibiotika etwa stellt China über 80 Prozent der globalen Wirkstoffmengen her. Deshalb ertönt in vielen Ländern der Ruf, die Produktion wichtiger Medikamente nach Europa zurückzuholen.

In der Schweiz bringen sich nun kleinere und mittlere Pharmaunternehmen ins Spiel. Sie seien «ausdrücklich» bereit, ihre Rolle als Produzenten auszubauen, um die Abhängigkeit von Lieferstaaten in Asien so weit als möglich zu reduzieren. Dies schreiben sechs Firmen, die sich zur IG Schweizer Pharma KMU zusammengeschlossen haben, in einem Brief an das Parlament und den Bundesrat. Darunter befinden sich etwa der Generikahersteller Streuli oder Drossapharm aus Basel.

«Wir begrüßen es sehr, dass das Thema Versorgungssicherheit nun auch von der Politik aufgegriffen wird», sagt Ambros Lutz, Geschäftsführer von Drossapharm stellvertretend für die IG. Infrage kämen sowohl Medikamente für den Akutfall im Spital als auch Arzneimittel gegen chronische Krankheiten, die wieder vermehrt hier hergestellt werden könnten. Für den Akutfall nennt Lutz etwa Antibiotika, Schmerz- und Blutgerinnungsmittel oder Opiate. Bei chronischen Fällen wären etwa Blutdrucksenker oder Präparate gegen Depressionen oder epileptische Anfälle denkbar.

Viele Schweizer Firmen produzierten solche Medikamente bereits jetzt, sagt Lutz. Diese Kapazitäten liessen sich ausbauen, wie sich jetzt gerade in der Coronakrise gezeigt habe. «Es liegt jedoch nicht an uns zu entscheiden, welche Medikamente in der Schweiz hergestellt werden», sagt Lutz. Dies müssten Fachspezialisten und die Politik entscheiden.

Jedoch bestehen selbst innerhalb der Branche Zweifel. «Zu meinen, eine Generikaproduktion so einfach in die Schweiz zu holen, funktioniert nicht», sagte Novartis-Schweiz-Chef Matthias Leuenberger kürzlich in einem Interview mit Radio SRF. Die Schweiz sei als Markt zu klein, zudem wisse man auch nicht, was man hier genau produzieren wolle. Die Realität sei eine andere, entgegnet Lutz. Es gebe zahlreiche Schweizer Firmen, die hier günstige Medikamente produzierten – sowohl Originale als auch Generika. Natürlich liessen sich damit nicht die

gleichen Margen erzielen wie mit neuen Arzneimitteln in der Spitzenmedizin.

Gleichzeitig stellen die kleineren und mittelgrossen Pharmahersteller Forderungen, was den Preis anbelangt. In der Schweiz werden die Medikamentenpreise im Dreijahresrhythmus vom Bundesamt für Gesundheit überprüft und oftmals gesenkt. Vor allem bei sehr günstigen Medikamenten führe dies in gewissen Fällen dazu, dass sich die Herstellung irgendwann nicht mehr lohne, sagt Lutz. Hier sei der Bund gefordert.

Als Beispiel nennt er das Blutverdünnungsmittel Liquemin, das Drossapharm herstellt. Mit dem Präparat werden unter anderem Coronapatienten behandelt, die an die Herz-Lungen-Maschine angeschlossen sind. «Aufgrund der Preissenkungen der letzten Jahre kostet uns die Herstellung pro Packung fünf Franken mehr als der Verkaufspreis», sagt Lutz. Bislang habe seine Firma das Mittel weiter produziert, «weil es aus unserer Sicht ein wichtiges Produkt ist.» Das Bundesamt für Gesundheit habe den Antrag auf eine Preiserhöhung abgelehnt.

Zudem fordern die kleinen- und mittelgrossen Pharmafirmen, dass die regulatorischen Bedingungen verbessert werden. So seien etwa die Gebühren für die Anmeldung eines neuen Medikaments bei der Zulassungsbehörde Swissmedic massiv gestiegen, sagt Lutz. Bis Ende 2012 wurden dafür noch 25000 Franken fällig, nun sind es 80000 Franken.

Gesundheitspolitiker reagieren zurückhaltend auf den Vorstoss der Pharmafirmen. «Ich würde es begrüßen, wenn Schweizer Unternehmen, hier wieder mehr Medikamente herstellen», sagt SP-Ständerätin Marina Carobbio. Jedoch könne nicht alles hierzulande hergestellt werden, es brauche eine Zusammenarbeit mit Europa. Was die Forderung nach höheren Preisen anbelangt, ist Carobbio jedoch skeptisch: «Wenn die Medikamentenpreise erhöht werden, um die Produktion in der Schweiz zu fördern, dann müssen das die Konsumenten bezahlen.»

Ähnlich äussert sich auch FDP-Ständerat Damian Müller. «Es stellt sich die Frage, zu welchem Preis wir gewillt sind, wieder mehr Medikamente in der Schweiz herzustellen, ohne zu wissen, was wir bei der nächsten Pandemie genau brauchen.» Schweizer Hersteller müssten Zugang zu anderen, grösseren Märkten haben. So könnten mit anderen Ländern in Europa Abnahmeverträge vereinbart werden. Dabei müssten sich diese verpflichten, gewisse Mengen an Medikamenten in der Schweiz zu kaufen, damit die Produktion annähernd kostendeckend sei. Gleichzeitig müssten aber auch die Lagerbestände des Bundes und der Kantone ausgeweitet werden.

Neue Luzerner Zeitung, 16. Mai 2020

«In Zweifelsfall muss man sich für das Leben entscheiden»

Der Psychiater Armin von Gunten hält Suizidhilfe bei Demenz unter strikten Bedingungen für vertretbar.

Laut Medienberichten hat eine demenzkranke Frau in den Niederlanden aktive Sterbehilfe gewünscht, sich dann aber gegen die Todesspritze gewehrt – und wurde trotzdem getötet. Wie beurteilen Sie den Fall?

Ich kenne den Fall auch nur aus den Medien, wie das im Detail war, weiss ich nicht. Grundsätzlich ist es aber schon möglich, dass der Sterbewille lange relativ klar ist, der Patient sich aber im Moment der definitiven Entscheidung überfordert fühlt. Denn demenzkranke Menschen reagieren stark aufs Umfeld, positiv wie negativ. Falls es aber tatsächlich so gewesen ist, dass die Betroffene ihre Ablehnung kundtat, ist das natürlich sehr problematisch.

Problematisch deshalb, weil auch bei Demenzkranken respektiert werden muss, dass sie ihren Willen ändern?

Ich finde es vor allem problematisch, weil offenbar nicht auf die akute Not der Patientin eingegangen wurde. Unabhängig davon, ob im Moment die Zurechnungsfähigkeit noch gegeben ist oder nicht, muss man sich der Not des Patienten annehmen.

Die Frau soll sich nonverbal gegen die tödliche Injektion gewehrt haben. Lassen sich körperliche Signale zuverlässig als Willensäusserungen interpretieren?

Rechtlich ist es in der Schweiz ausgeschlossen, dass sich jemand gegen Suizidhilfe wehrt und trotzdem getötet wird. Denn hierzulande ist Suizidhilfe nur erlaubt, wenn der Betroffene den Tötungsakt selber vollzieht, also den Todesstrank einnimmt oder den Injektionshahn öffnet. Grundsätzlich sind aber auch verbale Äusserungen interpretationsbedürftig. Worte sind kein Garant dafür, dass sie auch tatsächlich die Intention des Patienten abbilden. Insofern sind nonverbale Äusserungen nicht unbedingt schlechtere Zeichen für den affektiven Zustand des Patienten – zumal das emotionale Erleben bei Demenz häufig länger erhalten bleibt als die kognitiven Kompetenzen.

Um urteilsfähig zu sein, sind also Emotionen unabdingbar?

Ja. Entscheidungen werden nie allein auf der kognitiven Basis getroffen, das affektive Vermögen spielt ebenfalls eine zentrale Rolle. Auch wenn meine kognitiven Fähigkeiten eingeschränkt sind, kann ich immer noch meine Art und Weise, in der Welt zu sein, meine persönliche Werthaltung zum Ausdruck bringen.

Kann ich trotz kognitiven Störungen wissen, dass ich mit Suizidhilfe sterben will?

Ich denke schon, wobei es immer darauf ankommt, in welchem Stadium der Demenz man über das Sterben spricht. Eine beginnende Demenz und eine fortgeschrittene Demenz sind wie zwei unterschiedliche Krankheiten. Bei Patienten mit fortgeschrittener Demenz ist Suizidhilfe kaum möglich.

Weshalb?

Momentane Gemütsstimmungen sind nicht unbedingt Ausdruck eines Willens zum Sterben. Es sind Oberflächenbewegungen, deren Tektonik man nicht kennt. Es könnte sein, dass der Patient den Suizid wirklich will, aber im Moment nicht mehr weiss, wozu es überhaupt geht. Der Ausdruck des Patienten widerspiegelt dann nicht unbedingt das, was er eigentlich wollte. Ich plädiere deshalb für eine vorsichtige Haltung. Im Zweifelsfall muss man sich für das Leben entscheiden.

Damit es klar ist, muss man entscheiden, bevor die Situation unerträglich werden könnte.

Das ist das grosse Dilemma. Mit den sogenannten Vorausverfügungen («directives anticipées») hatte ich immer Probleme. Das Gesetz respektiert die Verfügung, sofern die kognitiven Kapazitäten intakt sind, ignoriert aber eine spätere affektive Präferenz. Damit meine ich eine Stimmung, die es mir erlaubt zu fühlen, welche Entscheidung besser zu mir passt. Selbstverständlich sollten jedoch die Betroffenen ihre Meinung ändern können. Was in der Verfügung steht, darf nicht absolut gelten.

Im Fall von Demenz gewähren die Sterbehilfeorganisationen nur im Frühstadium Suizidhilfe. Woran erkennt man, dass der Zeitpunkt vorbei ist?

Es gibt keinen Umschlagspunkt. Meistens sind es kontinuierliche Veränderungen. Die Stadien leicht, mittel und schwer lassen sich deshalb nicht auf den Tag genau und nicht mit Sicherheit bestimmen. Meines Erachtens sollte man deshalb die Frage der Suizidhilfe nicht ausschliesslich vom Stadium abhängig machen. Auch bei mittelschwerer Demenz kann Exit in seltenen Fällen eine Option sein.

Hatten Sie schon solche Fälle?

Eine Person mit mittelschwerer Demenz sagte während Jahren, irgendwann sei es ihr zu viel. Wir evaluierten ihren Willen immer wieder von neuem, schliesslich starb sie mit Exit. Ihr Wille war konsistent und Ausdruck ihrer persönlichen Werthaltung.

Was, wenn der Patient schwankt?

Dann soll man nicht weitermachen. Wenn er sagt, das Leben sei doch nicht so schlecht, hat er keinen klaren Todeswunsch.

Welche Rolle spielt das Umfeld?

Unter Umständen eine grosse. Problematisch sind die Projektionen. Sie kommen zum Aus-

druck in Sätzen oder nonverbalen Äusserungen wie «Wäre ich in deiner Situation, wäre ich lieber tot». Auch das Angebot von Exit schafft Druck. Es umfasst das Konträre, also sich zu töten, wenn man nichts mehr wert ist. Solche Informationen sind nicht unbedingt beabsichtigt, sie werden aber je nachdem so verstanden. Wir müssen uns bewusst sein: Als Angehörige, Professionelle und als Gesellschaft bringen wir unser Weltbild ein, das den Patienten unter Druck setzen kann.

Neue Zürcher Zeitung, 16. Mai 2020

Ethiker warnen vor schwarzen Listen

Unbezahlte Krankenkassenprämien - in einem offenen Brief spricht sich die Kommission gegen das umstrittene Instrument aus.

Die Zahl der Personen, die ihre Krankenkassenprämien nicht bezahlen, steigt seit Jahren an. Und sie dürfte im Zuge der Corona-Krise weiter zunehmen. Damit rechnet die Zentrale Ethikkommission (ZEK) der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften. Dies schreibt sie in einem gestern publik gemachten offenen Brief an das Bundesamt für Gesundheit, kantonsärztliche Dienste, Gesundheitsdirektionen und kantonale Ärztesellschaften. Der Lockdown verschärfe die finanziellen Verhältnisse der Betroffenen.

Die ZEK habe sich vertieft mit dieser Situation auseinandergesetzt und die Folgen und den erhofften Zweck der Leistungssperren analysiert, heisst es. Die Ethikkommission empfiehlt, auf schwarze Listen und Leistungssperren für säumige Prämienzahler zu verzichten. Solche Listen seien mit den ethischen Prinzipien der Fürsorge und Gerechtigkeit nicht vereinbar und auch rechtlich nicht haltbar. Schwarze Listen und Leistungssperren könnten stigmatisierende Auswirkungen haben und verletzten Persönlichkeitsrechte, erklärt die ZEK. Sie eignen sich nicht als soziales Frühwarnsystem.

Rund 6,4 Prozent der Bevölkerung leben in einem Haushalt, der mindestens einmal die Krankenkassenprämien nicht rechtzeitig bezahlen konnte. Dies zeigten Erhebungen des Bundesamts für Statistik und der Schuldenberatung Schweiz Anfang 2019.

Minderjährige aufgeführt

Per Ende 2019 führten sieben Kantone schwarze Listen: Aargau, Luzern, Schaffhausen, St.Gallen, Thurgau, Tessin und Zug. Die übrigen Kantone haben das Instrument nie eingeführt oder es, wie zuletzt Graubünden und Solothurn, wieder abgeschafft. In den genannten Kantonen sind aktuell mehr als 30'000 Personen auf

schwarzen Listen mit Leistungssperren belegt, im Kanton Thurgau als einzigem Kanton auch Minderjährige.

Nicht alle Kantone definieren dabei gleich, unter welchen Umständen säumige Prämienzahler noch ärztliche Leistungen erhalten. Die kantonale unterschiedliche Auslegung des Begriffs «Notfallbehandlung» sei ungerecht, hält die ZEK fest.

In der kommenden Sommersession beschäftigt sich auch der Ständerat mit dem Thema: Eine Motion verlangt, dass der Begriff der Notfallbehandlung gesetzlich definiert wird. So müssten Betroffene in jedem Fall behandelt werden, «wenn sie nach medizinischem Ermessen dringend Hilfe brauchen». Im Jahr 2017 verstarb im Kanton Graubünden ein HIV-positiver Mann, nachdem ihm infolge seiner Prämienausstände Medikamente nicht bezahlt worden waren.

Tages Anzeiger, 20. Mai 2020

Trotz Verbot werden noch Tausende wegen Asbest sterben

Vor 30 Jahren wurde der Werkstoff in der Schweiz untersagt. Dennoch steigt die Zahl der Menschen, die an Krebs erkranken. Bis 2040 prognostiziert die Suva weitere 3900 Todesfälle.

Am 26. Juni 2019 starb im Spital von Bellinzona Marco Meroni. Er wurde 61 Jahre alt. «Wir hatten noch so viele Pläne», sagt seine Witwe Donata Meroni. Sie hält in ihrem Haus in Biasca ein Bild ihres verstorbenen Mannes hoch. Er träumte davon, eine Pension und einen Weinkeller zu eröffnen. Doch die Asbestkrankheit machte seine Träume zunichte. «Mein Mann wurde wahrscheinlich bei seinen allerersten Arbeiten als junger Mann kontaminiert», schildert Donata Meroni. Das war in der SBB-Werkstätte in Bellinzona, wo der junge Marco nach seiner Schlosserlehre 1979 seine erste Stelle angetreten hatte.

«Er war wohl von Anfang an dem Asbest ausgesetzt, als er zusammen mit anderen Arbeitern die Türen, Sitze, Heizungen und Toiletten von Personenwagen ersetzte», sagt seine Witwe. Mindestens während zehn bis zwölf Jahren atmete er die mikroskopisch kleinen Fasern ein.

«Es war überall Asbest drin», sagt Donata Meroni. «Und es gab keinen Schutz.» Der kam erst viel später - aber da waren viele Arbeiter schon von der angeblichen «Wunderfaser» befallen. 2017, also fast vier Jahrzehnte später, zeigten sich bei Meroni die ersten Krankheitsanzeichen. Er litt unter Atembeschwerden, hatte plötzlich

Schwierigkeiten, zu Hause die Treppe hochzusteigen. Der Arzt entdeckte literweise Wasser in den Lungen. Dann die Diagnose: Brustfellkrebs, eine typische Folge des Einatmens der Asbestfasern. Der Tumor und das Zwerchfell wurden entfernt, doch bösartige Krebszellen hatten bereits die ganze Lunge befallen.

Zahl der Opfer steigt von 120 auf 170 pro Jahr

Nach einer Chemotherapie lebte Meroni wieder auf. «Er konnte noch recht gut leben», sagt Donata Meroni. Zwei Jahre später, im März 2019, der Schock. Ein Tumor hatte Teile des Herzens befallen, das Todesurteil. Marco Meroni musste während seiner drei letzten Wochen beatmet werden. Der Tod kam schnell, statt wie erhofft zu Hause in Biasca starb Meroni im Spital. «Das Asbest ist grausam», sagt seine Witwe.

In der Schweiz teilen Tausende Betroffene das Schicksal von Marco Meroni. Bislang hat die Unfallversicherung Suva mehr als 5100 Fälle von asbestbedingten Berufskrankheiten anerkannt. Vor 30 Jahren, am 1. März 1990, wurden die Herstellung und die Verwendung von Asbestfasern in der Schweiz verboten.

Doch obwohl die gefährliche Faser seit 30 Jahren nicht mehr verbaut werden darf, erkranken jährlich noch immer 120 Menschen an berufsbedingtem tödlichem Asbestkrebs. Neuste Zahlen der Suva zeigen nun: Die Versicherung sagt sogar einen Anstieg auf 170 Fälle pro Jahr voraus. Und bis 2040 prognostiziert sie 3900 neue Mesotheliomfälle, wie Sprecher Adrian Vonlanthen bestätigt...

Entschädigungsfonds hat zu wenig Geld

Lücken gibt es auch beim Entschädigungsfonds Asbest. Er wurde 2017 gegründet, um Menschen zu entschädigen, die durch Asbest erkrankt sind. Bislang hat er 83 Gesuche von Betroffenen oder Hinterbliebenen bewilligt. Die gesprochene Entschädigungssumme für diese Gesuche belief sich auf knapp 9 Millionen Franken.

Da die durchschnittliche Lebensdauer nach dem Befund Asbestkrebs nur rund ein Jahr ist, sind es insgesamt vielleicht eine Handvoll Personen, denen noch während ihrer Leidenszeit eine Entschädigung ausbezahlt werden konnte. In den allermeisten Fällen sind die Hinterbliebenen die Leistungsempfänger. Zurzeit sind 40 Gesuche hängig.

Das Problem ist jedoch: Viele Firmen zieren sich, Geld in den Entschädigungsfonds einzuzahlen. Aktuell ist er mit 12 Millionen Franken ausgestattet. Doch das reicht nicht aus, sagt Stiftungsratspräsident Urs Berger, der auch den Versicherer Mobiliar präsidiert. Denn er rechnet für die gesamte Laufzeit der Stiftung, die bis 2025 veranschlagt ist, mit einem Finanzbedarf von mehr als 100 Millionen für heutige Asbestopfer und Menschen, bei denen die Erkrankung erst später ausbricht...

SBB reagieren auf Todesfälle

Auf die Frage, ob angesichts der erschreckenden neuesten Suva-Prognose die Laufzeit der Stiftung von 2025 auf 2040 erstreckt wird, sagt Berger: «Aufgrund der Zahlen aus der operativen Tätigkeit der Stiftung ist keine Abflachung der Anzahl Gesuchsteller erkennbar. Sollte dies anhalten, müssten sich die Politik und die Wirtschaft, Letztere finanziert die Stiftung auf der Basis von Spenden, über eine Verlängerung der Laufdauer Gedanken machen.»

Für Marco Meroni kommt all das - die Forderung nach verbesserten Schutzbestimmungen und mehr Geld für die Opfer - zu spät. Doch als Reaktion auf seinen und den Tod anderer SBB-Arbeiter in Bellinzona haben die Bundesbahnen und die Suva im März eine Hotline aufgeschaltet, dank der Arbeiter und ihre Angehörigen schneller zu Informationen, medizinischer Behandlung und Entschädigungen kommen.

Donata Meroni sagt, sie sei froh, dass es dieses Programm gibt. «Ich hoffe, dass es viele Leben rettet. Das wäre das Schönste für mich - und für meinen Mann.»

Sonntagszeitung, 7. Juni 2020

Zürcher Ärzte-Affäre: Jetzt ermittelt die Justiz

Die Staatsanwaltschaft leitet Abklärungen gegen Klinikchefs des Unispitals ein. Es wird untersucht, ob ein Verdacht auf Straftaten vorliegt.

Gleich drei Klinikdirektoren des Universitätsspitals Zürich (USZ) haben in den letzten Monaten für Negativschlagzeilen gesorgt. Nun beschäftigt ihr mutmassliches Fehlverhalten auch die Justiz. So laufen Vorabklärungen der Zürcher Staatsanwaltschaft. Diese befassen sich mit der Frage, «ob ein Anfangsverdacht für strafrechtlich relevantes Fehlverhalten vorliegt», wie Erich Wenzinger, Sprecher der kantonalen Oberstaatsanwaltschaft, sagt.

Mitte der vergangenen Woche sei ein entsprechender Auftrag an die Staatsanwaltschaft II, die Abteilung für besondere Untersuchungen, ergangen. «Diese Abklärungen werden einige Zeit in Anspruch nehmen», hält Wenzinger fest. Sollte der Staatsanwalt auf vermutete Vergehen stossen, würde er Strafverfahren eröffnen. Für die Involvierten gilt die Unschuldsvermutung.

Die laufenden Untersuchungen betreffen Francesco Maisano, den Chef der Herzchirurgie, Martin Rücker, den Direktor der Kieferchirurgie, sowie Daniel Fink, den Leiter der Gynäkologie.

Bis vor wenigen Tagen hielt sich die Staatsanwaltschaft noch zurück. Man analysiere die Medienberichterstattung und prüfe das weitere Vorgehen, hatte ein Sprecher Ende Mai auf Anfrage noch festgehalten.

Gegen Maisano steht der Vorwurf im Raum, er habe die Gefährdung von Patienten in Kauf genommen, indem er nicht zugelassene Implantate eingesetzt und aufgetretene Komplikationen verschwiegen habe. Die Staatsanwaltschaft wird nun zu prüfen haben, ob ein Verdacht auf Körperverletzung und auf einen Verstoß gegen das Heilmittelgesetz besteht. Ausserdem wird die Justiz klären, ob Maisano wissenschaftliche Studien schönfärbt und damit eine Urkundenfälschung beging.

Ein Whistleblower hatte den Spitalverantwortlichen laut eigenen Angaben vor Monaten mehrere Patientendossiers zukommen lassen, die angeblich missglückte Operationen dokumentieren. Weiter dazu äussern will sich der Arzt nicht. Das USZ hatte ihm vor einigen Wochen gekündigt, wie der «Tages-Anzeiger» publik machte. Der Chirurg gibt an, die Auflösung des Vertrags sei mit einem zerrütteten Vertrauensverhältnis begründet worden. Er sei jedoch nicht einmal angehört worden.

Die Intervention des Whistleblowers hatte die Verantwortlichen des USZ Ende 2019 dazu veranlasst, eine Anwaltskanzlei mit einem Bericht zu den Vorkommnissen in der Herzchirurgie zu betrauen. Das Gutachten kam zum Schluss, dass wissenschaftliches, aber nicht medizinisches Fehlverhalten vorliege.

Eine Feststellung, die Erika Ziltener, die Präsidentin des Dachverbands Schweizerischer Patientinnenstellen, nicht nachvollziehen kann. «Die Sicherheit der Patientinnen und Patienten war gefährdet und die Qualität der medizinischen Behandlung ist nicht gewährleistet», sagt Ziltener.

Laut Insidern soll bereits im letzten Sommer ein Kardiologe in einer Analyse Mängel in der Klinik für Herzchirurgie festgestellt haben. Massnahmen seien dennoch ausgeblieben. Diese Kritik weist das USZ zurück. Das Spital führe in seinen Kliniken periodisch Audits durch, um die Qualität zu sichern und weiterzuentwickeln, sagt Sprecher Claudio Jörg. «Auch die Klinik für Herzchirurgie ist in der Vergangenheit begutachtet worden; entsprechend konnten gezielte Verbesserungen umgesetzt werden.»

Im Fall des Kieferchirurgie-Chefs Rücker, den die «NZZ am Sonntag» offenlegte, geht es für die Staatsanwaltschaft um die Abklärung, ob sich der Arzt unrechtmässig selbst Patienten der Uniklinik in die eigene Praxis überwiesen und ob er Ausbildungen von Assistenzärzten fingiert habe. Das USZ hat Rücker laut Spitalsprecher Jörg für eine weitere, zweite Woche beurlaubt.

Gynäkologe Fink wird vorgehalten, sich gleichzeitig für mehrere Operationen und Sprechstunden eingetragen zu haben, die er mutmasslich nicht alle selbst durchführte.

Les leçons de Wuhan pour enrayer l'épidémie

Un grand hall, quelques panneaux de contreplaqué pour former des unités, et des lits en fer: le secret de Wuhan pour juguler l'épidémie de Covid-19 n'est pas très impressionnant. Chaque lit a un numéro, deux prises de courant, une table d'écolier et une grande boîte en plastique pour ranger les effets personnels des patients. C'est tout. Mais, par leur simplicité, ces sites, stades, salles de concert ou centres d'exposition transformés en hôpitaux de campagne en quelques jours, ont permis à Wuhan de traiter en masse les personnes présentant des symptômes mineurs de la maladie, soit 85% à 90% des cas. Une stratégie permettant à la fois de prendre en charge les malades bénins avec relativement peu de moyens, tout en les isolant de la société, mettant fin à la dynamique des contaminations, notamment intrafamiliales.

Malgré une réponse tardive à l'épidémie, à la fois due aux incertitudes scientifiques face à un virus nouveau et à une volonté politique d'en minorer la portée, Wuhan a repris le contrôle sur l'épidémie rapidement. En un mois environ, la situation, qui paraissait désespérée, a été inversée. Le 23 janvier, la ville de 11 millions d'habitants était placée en quarantaine, suivie quelques jours plus tard par toute la province du Hubei et ses 56 millions d'âmes. A partir du 20 février, la courbe des nouvelles contaminations s'infléchissait clairement. Début mars, la ville ne déclarait plus qu'une dizaine de nouveaux cas par jour.

Le docteur Zhao Yan, Français d'origine chinoise, est le directeur adjoint de l'hôpital Zhongnan, un hôpital d'élite de la ville où l'on envoie les patients les plus graves, et médecin référent du consulat de France à Wuhan. Dans son hôpital, les premiers cas arrivent début janvier, dont un patient habitant à proximité du marché aux fruits de mer de Huanan, premier «cluster» de l'épidémie. Mais, à l'époque, les autorités assurent encore que la maladie ne se transmet pas entre humains. «C'était désespérant, témoigne le docteur Zhao. Nous voyons défiler des malades, nous suspectons très fort que c'est cette maladie, qu'elle est infectieuse, et on nous dit "Non, ce n'est pas contagieux".»

Le 20 janvier, les autorités chinoises annoncent que la maladie se transmet bien entre humains, et le président déclare que la situation est «grave». «Il y a eu un avant et un après cette annonce de Xi Jinping: à partir de là, c'est le branle-bas de combat. En Chine, le plus difficile c'est de faire connaître les problèmes. Une fois que le gouvernement a décidé qu'il y a un problème, ça va très vite», note le docteur Zhao.

Répartis en fonction de l'état

Très vite et très fort: la première phase de quarantaine, lors de laquelle les habitants peuvent

continuer à sortir faire les courses, donne des résultats mitigés. La construction de deux hôpitaux en une dizaine de jours, très médiatisée, paraît même dérisoire face à l'afflux de patients: ils comptent 2 600 lits en tout, alors que, chaque jour, plus de 3 000 nouveaux cas sont détectés. La ville change de stratégie: la quarantaine est durcie, plus aucune sortie n'est autorisée après le 14 février. Une économie de guerre se met en place avec l'approvisionnement des habitants par les comités de résidents.

Parallèlement, à partir du 8 février, une campagne est lancée pour «*interner tous ceux qui doivent être internés*»: une formule militaire dont les modalités consistent à évaluer la santé de tous les habitants de Wuhan par des visites systématiques des comités de résidents, armés de thermomètres, et d'embarquer tous ceux qui présentent le moindre symptôme. Ils seront testés, et répartis en fonction de leur état, entre les hôpitaux pour les cas sérieux, les hôpitaux de campagne pour les cas bénins mais confirmés, et les hôtels pour les personnes ayant été en contact avec des patients confirmés.

Dans la ville, une quinzaine de ces hôpitaux de campagne sont installés en quelques jours. Au départ, les patients se plaignent du froid et de la nourriture, une bagarre à même lieu dans l'un des centres. «*Il y a eu des cafouillages au début, c'est normal, mais ensuite, les patients étaient très satisfaits*», assure Zhao Yan, dont l'hôpital a la responsabilité de l'un de ces centres.

Deux conditions sont nécessaires pour y être admis: être testé positif, et ne pas présenter de symptômes sérieux. Les médecins, qui arrivent en renfort de toutes les provinces de Chine, examinent les patients à la chaîne. Rapidement, les sites sont de mieux en mieux équipés: Wi-Fi de rigueur pour occuper les malades, et scanner pour les examiner – des machines sont apportées dans des conteneurs, prêtes à l'emploi. Outre l'isolement des malades, ces sites permettent aussi le triage: les patients dont les symptômes empiront sont repérés plus vite que s'ils restaient chez eux, et peuvent être envoyés vers les hôpitaux référents.

Ouvert le 7 février, l'hôpital de campagne (fangcang yiyuan, littéralement «hôpital préfabriqué») du centre d'expositions du district Dongxihu compte 1 500 lits. «*Ces structures de campagne répondent à deux objectifs. D'abord, isoler les patients Covid-19, ne pas les laisser contaminer la communauté ou les hôpitaux. Deuxièmement, apporter des soins aux patients, qui ont peur, toussent, ont de la fièvre*», explique Zhang Junjian, professeur de neurologie à l'université de Wuhan, et directeur du site. Le responsable assure que le centre, fermé le 8 mars, n'a connu aucun décès ni aucune contamination du personnel. Il a été conservé, par précaution, car l'épidémie n'est pas entièrement terminée, et pour donner à voir cet ingrédient essentiel de la méthode chinoise qui a permis de stopper l'épidémie à un stade

avancé, expliquent les autorités, lors d'une visite de presse organisée le 9 avril.

Philippe Klein, directeur d'une clinique traitant les expatriés à Wuhan, installée au sein de l'hôpital de l'Union, voudrait que la France s'inspire de l'exemple de la métropole chinoise. *«C'est la méthode que je voudrais voir appliquer en France pour arrêter le brassage de la population»*, insiste-t-il.

Consulté par la maire de Paris, Anne Hidalgo, qu'il a aidée à établir son plan de déconfinement, il est aussi contacté par Emmanuel Macron le 21 mars. *«Depuis, je vois que les choses ne bougent pas»*, regrette celui qui a exercé comme généraliste en France pendant vingt ans, et qui appelle à *«agir rapidement, et brutalement»*.

Le professeur Zhang Junjian parage cette conclusion: *«Vu d'ici, on ne comprend pas trop pourquoi on ne porte toujours pas de masque dans autant de pays. La leçon de Wuhan, c'est de confiner, confiner, confiner. Et ensuite, tester, tester, tester.»*

Le Monde, 12-14 avril 2020

Triple peine pour les malades du cancer

Plus vulnérables, les patients doivent aussi faire face aux reports d'opérations et de chimiothérapies.

Six mois après avoir subi l'ablation d'un tiers du poumon droit pour soigner son cancer, Floriane Bozzo devait avoir un examen de contrôle début mai. *«Quand j'ai su que les examens non vitaux étaient suspendus, j'ai envoyé un mail à mon pneumologue en m'inquiétant, au vu des risques de récurrence dans les deux ans à venir. Lui m'a dit de passer ce scanner, mais c'est au niveau administratif que ça a bloqué: on m'a répondu que je devais le faire en ville, car en me rendant à l'hôpital, j'allais attraper le virus»*, raconte cette patiente de 52 ans, par ailleurs en rémission d'un cancer du sein.

A force d'insister, elle a fini par obtenir un rendez-vous à l'hôpital où elle est suivie, en région parisienne. *«Mais si vous n'avez pas un bon contact avec votre oncologue ou votre pneumologue, et un peu de caractère, c'est tant pis pour vous. Beaucoup voient leurs examens annulés, ils sont désespérés»*, constate-t-elle, à la lecture de témoignages sur les réseaux sociaux.

Depuis le début de la crise liée à la pandémie de Covid-19, de nombreux centres de lutte contre le cancer ont décidé de reporter certaines consultations de surveillance et opérations jugées non urgentes, notamment les reconstructions mammaires et la mise en place de certains protocoles

de radiothérapie. Chaque prise en charge a été réévaluée pour proposer des alternatives (traitements à domicile, espacement des séances...). Les téléconsultations et les applications sur smartphone ont également été déployées pour maintenir la surveillance des malades à distance.

«Les patients sont en stand-by, les interventions chirurgicales sont pour la plupart à l'arrêt, s'inquiète une infirmière de Gustave-Roussy, à Villejuif (Val-de-Marne), sous le couvert de l'anonymat. C'est comme si l'activité de la tumeur était statique, or on sait bien que ce n'est pas le cas. Certains présentent des tumeurs volumineuses, si on laisse passer des semaines, le pronostic vital va être engagé.»

Cet établissement spécialisé dans le traitement des cancers, qui devait initialement rester «Covid-free», s'est retrouvé mobilisé pour faire face à la saturation des établissements de santé franciliens: près d'un quart de sa capacité hospitalière, soit 90 lits, est aujourd'hui consacrée à la prise en charge de patients atteints du Covid-19, en majorité avec une pathologie cancéreuse. Pour ce faire, Gustave-Roussy a dû, lui aussi, procéder à des reports.

«On jongle en permanence»

«Ces reports on fait l'objet d'une analyse médicale et scientifique très précise. Sont concernés les malades chez qui l'on pensait que le décalage n'entraînait soit pas de pertes de chances, soit qu'une diminution marginale de l'espoir de prise en charge», assure Jean-Charles Soria, son directeur général, qui précise avoir diminué de 20% les chimiothérapies en hôpital de jour qui n'étaient pas urgentes, principalement des immunothérapies. *«On jongle en permanence sur cette crête étroite entre assurer la prise en charge du cancer et redéployer des moyens importants pour accueillir des patients atteints du Covid-19, poursuit-il. La plupart des patients comprennent parfaitement, pour autant qu'un contact est maintenu avec eux. On leur explique que c'est une mesure bornée dans le temps qui ne remet pas en cause la possibilité de venir à tout moment aux urgences.»*

Les malades ont parfois l'impression de subir une triple peine: l'inquiétude générale devant le virus, le fait de se savoir plus fragile – les patients atteints de cancer encourrent plus de risques de développer une forme grave, voire létale, de l'infection par le SARS-CoV-2 –, et la crainte de perdre des chances dans leur traitement. *«C'est une situation psychologiquement déstabilisante»*, résume Axel Kahn, président de la Ligue contre le cancer, dont la cellule d'écoute a traité 450 appels en un mois.

Certains établissements ayant vu leurs salles de réveil mobilisées pour la réanimation de patients Covid-19, des cas d'urgences chirurgicales carcinologiques (destinées à retirer une tumeur) se sont retrouvés en suspens, déplore M. Kahn:

«Nous sommes montés au créneau au cas par cas pour faire inscrire au tableau opératoire des interventions indispensables, par exemple des cancers hémorragiques ou des cancers de l'ovaire, qui ne peuvent pas attendre.» Dans un communiqué publié le 12 avril, l'Académie nationale de médecine rappelle que *«les incertitudes sur la durée de l'épidémie ne doivent pas faire repousser sine die l'instauration d'un traitement curatif du cancer et ajouter ainsi une mortalité par cancer à la mortalité due au Covid-19»*.

Risque de retard de diagnostic

Outre les retards thérapeutiques, beaucoup s'inquiètent des risques de retard de diagnostic. *«Les patients ne viennent pas, ils ont peur de se déplacer. Et la téléconsultation a ses limites, vous ne palpez pas un sein en téléconsultation»*, relève le professeur Pierre Fumoleau, directeur général de l'ensemble hospitalier de l'Institut Curie, dont le site de Paris a ouvert sept lits de réanimation pour des patients atteints du Covid-19 sans cancer depuis le 1^{er} avril, lorsque la vague épidémique a déferlé sur l'Île-de-France.

En chimiothérapie, 15% des traitements y ont été retardés, l'activité a baissé de 50% en chirurgie, et d'environ 15% en radiothérapie. Pour certains cancers, notamment du sein, ont été proposées des radiations hypofractionnées, à savoir une réduction du nombre de séances en augmentant la dose de rayons pour chacune. L'Institut Curie prend en outre en charge des patients en cancérologie pour lesquels les traitements ne peuvent être initiés ou poursuivis dans d'autres établissements hospitaliers mobilisés par l'épidémie.

«Il faut que les patients aillent consulter pour que des procédures de diagnostic soient mises en place: on est tous en train de redémarrer progressivement et on est prêts à accueillir tous les patients dans les délais normaux», insiste Jean-Yves Blay, directeur du Centre de lutte contre le cancer Léon-Bérard, de Lyon, et président d'Unicancer.

A Gustave-Roussy, si la diminution du flux de patients atteints du Covid-19 se confirme, la direction espère reprendre une activité normale «fin avril». *«Malgré tous les efforts pour hiérarchiser les degrés d'urgence et réorganiser les prises en charge thérapeutiques, il serait malhonnête d'affirmer qu'aucun malade de cancérologie n'a pâti d'une telle catastrophe sanitaire, conclut François Blot, président du comité d'éthique de Gustave-Roussy. Ce n'est pas une question d'organisation des centres anticancer ou des services de cancérologie en général, mais un questionnement politique général. Il faudra un débriefing pour savoir si cela a pêché, et où.»*

Le Monde, 17 avril 2020

L'hôpital de Rennaz dans le gouffre financier

L'Hôpital Riviera-Chablais est en grand péril financier, les Etats de Vaud et Valais prennent des mesures.

«La situation financière de l'Hôpital Riviera Chablais est grave», a annoncé sans détour la ministre de la santé Rebecca Ruiz. Pour assurer la survie de l'établissement hospitalier de Rennaz, qui regroupe depuis octobre cinq sites hospitaliers, les cantons de Vaud et Valais veulent octroyer une garantie temporaire de 80 millions de francs. Deux audits seront réalisés, l'un sur la situation financière et les coûts de construction, par les commissions cantonales des finances, l'autre sur la gouvernance par une société privée.

L'exercice 2019 révèle un déficit de 17,9 millions de francs, alors qu'il était budgété à 6 millions. Ce déficit existe malgré un soutien exceptionnel de 15,5 millions de francs apporté par les cantons de Vaud et Valais pour les frais des déménagements et de pré-exploitation. Les coûts de construction de l'hôpital et rénovation d'anciens sites ont également été largement plus élevés que prévus. Estimés à 353 millions en 2012, ils s'élèveraient en réalité à 440 millions de francs. «Cela doit encore être vérifié», souligne Rebecca Ruiz.

Budget 2020 déficitaire

Pour ne rien arranger, le budget 2020 est lui aussi largement déficitaire, avec un trou de 16,9 millions de francs. «Lorsque nous avons été informés, nos spécialistes financiers ont immédiatement été dépêchés sur place. Leur analyse a montré que des mesures d'assainissement devaient être prises rapidement», indique la conseillère d'Etat. Ce déficit sera en plus fortement impacté par la crise du Covid, qui aura des conséquences sur tous les établissements hospitaliers. La conseillère d'Etat a d'ailleurs rappelé le rôle essentiel de l'HRC pour la population vaudoise en cette période de crise sanitaire. L'hôpital a accueilli au plus fort de la crise 56 patients, dont seize en soins intensifs.

La garantie de 80 millions sera prise en charge à 75% par le canton de Vaud. Alors que la participation valaisanne est assurée, le Grand Conseil vaudois doit encore valider la part vaudoise, de 60 millions, garantie jusqu'au 30 juin 2021. La commission des finances se réunit ce jeudi. Et le parlement votera à la reprise, le 12 mai. Le temps presse. «La trésorerie est ce qui permet de payer les salaires», avertit Pascal Broulis, conseiller d'Etat en charge des finances. Il révèle que l'HRC a en outre fait un emprunt de 20 millions auprès d'établissements bancaires extracantonaux, sans garantie de l'Etat et sans en avertir les départements de la santé, «heureusement avec un taux d'intérêt

de zéro pour cent». Ce manque de transparence représente «une faute grave», pour Rebecca Ruiz.

Désastre

Comment l'HRC en est arrivé là? Les audits devront faire toute la lumière sur ce désastre financier. A la suite de la découverte de l'emprunt caché, l'Etat n'exclut pas de trouver d'autres surprises. Les autorités auraient-elles dû agir plus tôt? «Depuis fin 2019, nous savions que le déficit serait plus important que budgétisé. Mais jamais nous imaginions que ce serait à ce point-là», défend Rebecca Ruiz. Le budget 2020, avec un déficit de 17,9 millions de francs, a été présenté en février au canton. L'Etat a réagi dans l'urgence en découvrant il y a quelques jours le projet de consolidation du déficit 2019. La garantie temporaire supplémentaire est alors apparue comme solution pour garantir la survie de l'établissement.

Président de la commission des finances, le libéral-radical Alexandre Berthoud prend la mesure de l'urgence. «Nous avons la responsabilité de faire tourner cet hôpital public et en sorte que le personnel ne soit pas laissé au bord de la route sans salaire, avant d'aller chercher ce qui se passe. Le chemin sera long», commente-t-il.

Le Courrier, 30 avril 2020

Un niveau HES pour entrer dans la profession infirmière

Mi-février, l'Association suisse des infirmiers et infirmières (ASI) écrit: «Un personnel soignant qualifié permet d'éviter des centaines de décès et pourrait faire économiser des milliards de francs au système de santé.»

La même semaine, la HES-SO Valais exécute l'injonction du ministre de tutelle et formalise la diminution des exigences de formation des infirmières par l'annonce de recrutement d'un-e responsable de filière école supérieure (ES) soins infirmiers. Mortelle ambiguïté!

L'étude de l'ASI n'est pas à même de préciser «personnel soignant qualifié». Cette ambiguïté joue la carte des décideurs politiques peu éclairés qui répondent à l'appel du volume par la diminution des qualifications. Faux! Le nombre est important, le niveau de formation l'est bien plus. Une pléthore d'études démontre que le niveau de formation de l'infirmière détermine la qualité et la sécurité du soin. Un niveau bachelor (HES) est associé à moins d'infections nosocomiales, moins d'erreurs médicamenteuses, moins d'escarres, moins de chutes, moins de décès, etc. Le rapport de l'ASI s'appuie sur les statistiques de l'OFSP. Elles ne permettent pas de distinguer l'impact du différentiel du niveau de formation

ES et HES. Cela viendra! En attendant, nous continuons à nous référer aux nombreuses publications du *Lancet*, du *British Medical Journal*, du *Health Affairs*, et autres. Elles sont éloquentes et unanimes: de meilleurs résultats cliniques pour les infirmières disposant d'un niveau HES.

Une voie ES correspond à deux tiers du parcours de formation d'une infirmière HES. Cette formation d'exécutante (ES) était en vigueur... et adéquate il y a trente ans. Le monde a changé. En 2020, l'ES est un leurre, un cul-de-sac pour les jeunes. Former une infirmière ES coûte 50% plus cher. Pour justifier un niveau ES, on entend: «On veut du *plug and play*!» «Pas besoin de niveau académique pour torcher des...» Un manque de respect! C'est ignorer ce qu'une infirmière fait. Un sondage réalisé par l'ASI Valais en 2019 indique qu'environ neuf infirmières sur dix ne veulent pas un retour en arrière par l'ouverture d'une voie ES. Parce qu'il s'agit d'une profession dite féminine, ce bafouement est permis. Tout le monde peut piquer!

Aujourd'hui, la qualité qui distingue l'infirmière est plus l'expression de ses habiletés cognitives que la démonstration des gestes techniques. L'infirmière, c'est l'épine dorsale du système sanitaire. La population le sait. Comprimer les salaires des simples exécutantes est l'ambition inavouable. Cet acharnement politique se traduit par «lutte contre la pénurie». La pénurie invoquée est inexistante, du moins en Suisse romande. Pour cause, l'introduction de la voie HES s'est avérée la meilleure stratégie contre la pénurie. Les jeunes s'engagent, ont des perspectives professionnelles, et disposent d'un vrai statut. Enfin, les études économiques confirment des meilleurs résultats financiers avec les infirmières disposant d'un niveau HES. Oui, santé et économie vont de pair!

C'est affligeant, le Covid-19 fait ce que la politique devrait faire. Ce micro-organisme révèle et met en lumière l'intrépidité infirmière. Il suscite des vocations. Ce virus défend des conditions de travail adéquates et sécuritaires. Cette pandémie oblige à réévaluer l'utilité sociale des métiers. Le salaire des infirmières HES doit suivre les courbes d'évolution salariale des autres métiers HES. Ce n'est pas le cas et c'est infondé! Tout le monde est d'accord... aujourd'hui. Cet agent infectieux nous rappelle l'importance du niveau de formation. Pas de soignants au rabais en réponse à la complexité grandissante du soin. Ce pathogène rejette intelligemment l'ouverture d'une ES en Valais romand. Cet acaryote fait émerger la voix des infirmières, le noyau d'un pouvoir politique. L'infirmière a dépassé le stade de l'auxiliaire. Elle fera le nécessaire pour le bien des patients, la population, les jeunes, les femmes et la profession. Elle ira au bout pour ancrer un statut juste, un niveau HES pour entrer dans la profession et les conditions qui vont avec.

Le Temps, 12 mai 2020

BAG-Evaluation und Revision Art. 71a-d: Ein Schritt in Richtung verbesserte Zugangsgerechtigkeit?

Der Artikel 71a-d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) ist eine schweizerische Errungenschaft: Er regelt die Einzelfallbeurteilung für die Vergütung von Behandlungen ausserhalb der üblichen Vorschriften (im sogenannten Off-Label-Use) durch die Grundversicherung. Seit Juni 2019 führt das BAG eine Evaluation dieses Artikels durch. Darauf basierend ist eine Revision der KVV geplant, die eine Verbesserung der aktuellen ungerechten Situation erhoffen lässt.

In kaum einem Fachgebiet werden Therapien so häufig ausserhalb ihrer zugelassenen Indikation eingesetzt wie in der Onkologie: Rund ein Drittel aller erwachsenen Krebsbetroffenen und fast alle Kinder mit Krebs werden «Off-Label» behandelt. Mit der rasanten medizinischen Entwicklung und der modernen Präzisionsmedizin wird dieses als Ausnahme geplantes Vorgehen aber immer mehr zur Regel. Der Zugang zu den mehrheitlich überlebensnotwendigen Off-Label-Behandlungen ist aber in den meisten Fällen abhängig davon, ob diese von der obligatorischen Grundversicherung vergütet werden.

Aktuelle Regelung schafft Ungleichbehandlung

In Art. 71a-d KVV ist geregelt, unter welchen Bedingungen Off-Label-Behandlungen über die Grundversicherung vergütet werden müssen, auch wenn sie nicht zugelassen oder auf der Spezialitätenliste aufgenommen sind. Dabei gelten strenge Kriterien: Es muss sich um die Behandlung einer Krankheit handeln, die für die versicherte Person tödlich verlaufen oder schwere und chronische gesundheitliche Beeinträchtigungen nach sich ziehen kann. Zudem muss ein hoher therapeutischer Nutzen erwartet werden und es darf keine andere wirksame, zugelassene Behandlungsmethode verfügbar sein.

Für die Vergütung solcher Off-Label-Anwendungen muss ein Kostengutsprachege such gestellt und der Einzelfall beurteilt werden. Die Nutzenbeurteilung ist insbesondere im oft hochkomplexen onkologischen Bereich für Krankenversicherer bzw. die zuständigen Vertrauensärztinnen und -ärzte herausfordernd. Und bei über 50 Krankenversicherungen in der Schweiz und der teilweise unklaren rechtlichen Formulierung führt das heutige System unweigerlich zu Ungleichbehandlungen in der Beurteilung und der Vergütung. Fachpersonen der Krebsliga stellen immer wieder fest, dass es von Wohnort und/oder Krankenkasse abhängt, ob eine Patientin oder ein Patient eine

Off-Label-Behandlung vergütet erhält. Für Betroffene ist dies eine unhaltbare und ungerechte Situation.

Notwendige Evaluation des Verordnungsartikels

Es braucht unbestritten eine gesetzliche Regelung für die Off-Label-Anwendungen, insofern sind die geltenden Art. 71a-d KVV begrüssenswert. Allerdings gibt die aktuelle Regelung seit der Einführung 2011 und der Revision 2017 Anlass zu massiven Beanstandungen – neben den erwähnten Ungleichbehandlungen in der Vergütung insbesondere auch wegen dem grossen administrativen Aufwand für alle beteiligten Akteure. Zudem kann man aufgrund der laufend zunehmenden Zahl der Kostengutsprache gesuche längst nicht mehr von einer Ausnahmeregelung sprechen und die Zukunftsfähigkeit der Verordnungsbestimmungen ist zu bezweifeln.

Seit Juni 2019 führt das BAG deshalb eine Evaluation des betreffenden Artikels durch und trägt so gesamtheitliches, orientierungs- und handlungsrelevantes Wissen zusammen. Daraus sollen Empfehlungen abgeleitet werden, die unter anderem die Grundlage für eine geplante Revision von Art. 71a-d KVV darstellen.

Erwartungen an die Verordnungsrevision sind gross

Zu einem ersten Entwurf des Schlussberichts der Evaluation konnten die Begleitgruppenmitglieder bereits Stellung nehmen. Dieser zeigt die heutige herausfordernde Situation des komplexen Bereichs gut auf. Gleichzeitig sind die Rückmeldungen entsprechend umfangreich ausgefallen. Der Zeitpunkt der Publikation des finalen Schlussberichts und der Eröffnung des Vernehmlassungsverfahrens zur Verordnungsrevision waren bei Redaktionsschluss noch nicht bekannt.

Aus Sicht von Betroffenen ist zu hoffen, dass mit der Klärung und Anpassung des Verordnungsartikels wirksame Massnahmen für das Vorgehen in der Praxis umgesetzt werden. In einer für Krebspatientinnen und -patienten und ihren Angehörigen äusserst herausfordernden Ausnahmesituation ist es zentral, dass zumindest die Vergütung und damit der Zugang zur lebensnotwendigen Behandlung fair, zeitgerecht und verbindlich geregelt ist.

Franziska Lenz
Leiterin Politik & Public Affairs
Krebsliga Schweiz
franziska.lenz@krebbsliga.ch

«Patienten suchen nach einer inneren Logik»

Interview: Peter Ackermann

Jakob Passweg ist als Chefarzt der Hämatologie am Universitätsspital Basel täglich mit lebensbedrohenden Krankheiten, mit Geheilten aber auch mit Sterbenden konfrontiert. Ein Gespräch über die Arbeit zwischen Leben und Tod.



Jakob Passweg, für Ihre Patienten sind Sie der potentielle Lebensretter. Wie wirkt sich das auf Ihre Patientenbeziehung aus?

Es gibt Patienten, die zum Doktor aufschauen. Anerkennung zu erhalten, ist nicht das Unangenehmste, was einem als Arzt passieren kann. Problematisch wird es, wenn Sachen von mir erwartet werden, die ich nicht erfüllen kann.

Zum Beispiel?

Geheilt werden von einer unheilbaren Krankheit.

Wie gehen Sie mit dieser Forderung um?

Das ist schwierig. Ich kann ja nicht sagen: «Herr Müller, Sie erwarten von mir, dass ich Sie heile. Sie wissen aber, dass ich das nicht kann.» Ich versuche das feiner zu machen. Eher so, dass ich die Erwartung nicht direkt anspreche.

Was machen Sie konkret?

Es ist glücklicherweise ja nicht so, dass man gar nichts mehr machen kann, wenn eine Heilung nicht möglich ist. Wichtig ist, sich bei der Behandlung auf realistische Ziele zu fokussieren.

Gibt es eine universelle Ressource, die allen Krebspatienten während der Behandlungen besonders guttut?

Ja. Das allerwichtigste sind die sozialen Beziehungen. Eine Ausnahme bildete scheinbar ein älterer Herr mit einer sympathischen, ihm zugewandten Frau. Er meinte, er wolle sich nicht behandeln lassen. Er habe lange genug gelebt. Und fügte nach einem Weilchen hinzu: «Aber was

wird aus meinen Liegenschaften? Die eine sollte renoviert werden. Also, beginnen wir mit den Behandlungen!»

Ihre Schlussfolgerung?

Als Arzt sehe ich nicht in die Patienten hinein. Ich höre nur, was man mir sagt. Liegenschaften machen ja nicht den Unterschied. Was ich aber häufig feststelle: Die Menschen suchen in schwierigen Situationen gerne eine innere Logik, weshalb sie weiterleben müssen.

Was ist im Behandlungsalltag das Schwierigste?

Krach im medizinischen Team. Es gibt positive Auseinandersetzungen über die Wirksamkeit von Behandlungen. Dieser Disput ist gut. Aber wenn es um andere, beispielsweise zwischenmenschliche Konflikte geht, ist das im Alltag schwierig.

Welche Rolle spielt der Zeitdruck?

Er stellt eine besondere und grosse Herausforderung dar. Schwierige Gespräche benötigen Zeit – die ich selten im gewünschten Masse habe.

Wer spricht mehr: der Patient oder Sie?

Ich. Das ist die Berufskrankheit der Ärzte.

Weshalb wählten Sie als junger Mensch die Fachrichtung Hämatologie?

Zunächst zog es mich in die Onkologie, ich wurde aber von der Chefsekretärin umgeteilt. Sie spielte bei der Einteilung der jungen Ärzte Schicksal: Der Passweg geht in eine Leukämie-Abteilung. Dort war es anstrengend, aber auch spannend. Die Bilder der genetisch veränderten Zellen faszinierten mich. Und schon bald erlebte ich als halbfertiger Internist, wie es ist, wenn man in einem Gebiet ein bisschen mehr weiss: Man kann dazu lernen, sattelfest werden und gut in dem, was man tut. Da wusste ich: Ich will in die Hämatologie.

Was interessierte Sie mehr: Patienten behandeln oder forschen?

Ersteres. Wobei sich die Behandlung nicht von der Forschung trennen lässt – und umgekehrt. In jeder Patientenbetreuung tauchen Fragen auf, die man nicht versteht:

Warum verhält sich eine Krankheit so? Wen kann man fragen? Was für ein Projekt liesse sich aus den Fragen erstellen? Die Medizin ist ein Füllhorn voller wunderlicher Sachen, denen man auf den Grund gehen kann. Sofern man keinen Routinejob und abends rechtzeitig zu seinen Hobbys will.

Löst Ihre Arbeit oft Schuldgefühle aus?

Ja, die ganze Zeit. Das gehört zu meiner Arbeit wie der weisse Kittel. Als Arzt treffe ich zusammen mit dem Patienten eine Entscheidung. Aber wenn die Behandlung keinen Erfolg zeigt, hat der Doktor das Falsche empfohlen.

Belastet Sie während der Arbeit die Ungewissheit, ob eine Behandlung tatsächlich erfolgreich verlaufen wird?

Ich bin mir meiner Verantwortung bewusst. Vernünftig ist, dass heutzutage viele Entscheidungen in Tumorkonferenzen getroffen werden.

Die Verantwortung verteilt sich trotzdem nicht auf mehrere Schultern.

Richtig. Und die sensibleren Patienten merken, wenn der Doktor nicht von der Richtigkeit einer Behandlung überzeugt ist. Sie fragen dann beispielsweise: «Würden Sie mich so behandeln, wenn ich Ihre Grossmutter wäre?»

Ihre Antwort?

Sie sind nicht meine Grossmutter.

Wer ist über eine längere Zeit hinweg gesehen der bessere Arzt: der Sichere oder der Zweifler?

Das einzuschätzen ist schwierig. Möglicherweise ist für viele Patienten der Besserwisser mit der klaren Ansage der gute Doktor. Schliesslich will man bei einem schwierigen Entscheid die Sicherheit, dass richtig entschieden wird.

Und wen haben Sie als Chefarzt lieber in Ihrem Team?

Den Zweifler. Besserwisser sind unerträglich.

Halten Sie Patienten davon ab, ihr Sterben zu verdrängen?

Wenn jemand nicht über sein Sterben sprechen möchte, habe ich das zu respektieren. Es liegt nicht an mir, jemandem zu sagen, dass sein Leben endlich ist. Der Respekt vor dem Menschen verlangt, dass ich ihn berate und für ihn da bin, nicht aber, dass ich ihn zu etwas zwingen, was er nicht will.

Was ist schwierig in der Behandlung von Patienten, die sterben wollen?

Wenn ein Patient auf der Station stirbt, hat er in der Regel noch ganz viele Behandlungen. Er wird beispielsweise noch künstlich ernährt und erhält über eine Infusion Antibiotika. Da kann man nicht jeden Tag in sein Krankenzimmer treten und etwas anderes abstellen. Statt der Salamatik ist ein klarer Schnitt gefragt.

Wie ziehen Sie diesen?

Man steht hin und sagt: «Wir sind jetzt so weit, dass wir sagen, wir hören auf zu kämpfen. Sind Sie auch bereit dazu?» Im besten Fall sind der Patient und seine Angehörigen auch soweit.

Sie betonen die Rolle der Angehörigen.

Ja. Sie müssen den Patienten durch die Krankheit mittragen – aber auch freigeben. Denn heute sterben immer mehr Menschen im Spital nach einer bewussten Entscheidung, die therapeutischen Bemühungen einzustellen. Die West- und Nordeuropäer akzeptieren recht gut, dass die Sterbephase häufig durch einen gezogenen Stecker eingeleitet wird. In anderen Kulturen wie den afrikanischen, in denen lebensverlängernde Therapien nicht vorhanden sind, ist der Tod noch stärker ein natürliches Ereignis. Da ist das Unterlassen therapeutischer Handlungen manchmal schwierig zu vermitteln.

Wirken Angehörige grundsätzlich lebensverlängernd?

Ja. Aber es gibt alle Spielformen. Also auch die Situation, in der eine Ehefrau mir im Vorzimmer sagt, sie möchte, dass ihr Mann nicht mehr leiden muss, dass seine Krankheit eine wahnsinnige Belastung für alle sei und sie einwillinge, dass er gehen dürfe. Und dann spreche ich im Zimmer mit dem Patienten, und er sagt: «Ich mag nicht mehr und würde gerne sterben. Aber wissen Sie: Ich kann meine Frau nicht im Stich lassen. Ich muss weiterkämpfen.»

Wie schaffen Sie Klarheit?

Ich mache die Türe auf und sage der Frau: «Bitte kommen Sie doch herein und sagen Sie doch bitte vor Ihrem Mann, was sie vorhin gesagt haben.»

Klärt sich die Situation dadurch tatsächlich?

Nein. Denn ich rufe die Frau natürlich nicht rein. Solche Situationen benötigen mehr Fingerspitzengefühl.

Wie tröstet man einen Krebsbetroffenen?

Man kann ihm weder sein Schicksal noch sein Leiden nehmen. Aber Erkrankte spüren zwischenmenschliche Wärme sehr gut. Deshalb ist Trost enorm wichtig. Zeigen Sie einem Krebserkrankten, dass Sie verstehen, dass er in einer schwierigen Situation ist. Dass Sie für ihn da sind. Dabei können Sie durchaus mal grobe Wörter in den Mund nehmen und sagen: «Du bist ein armer Kerl mit dieser Scheisskrankheit.» Und sagen Sie ihm, dass er «es gut macht». Um ihm seine Selbstzweifel zu nehmen. Schuldfragen sind bei vielen Krebspatienten ein Riesenthema.

Ist die Schuldfrage kulturell bedingt?

Nein. Das Suchen nach Gründen, weshalb man einer lebensbedrohenden Krankheit ausgesetzt ist, ist universell. Aber es gibt eine typisch schweizerische Frage: Schweizer

wollen wissen, inwiefern Sie mit ihrem Verhalten zur Erkrankung beigetragen haben. Sie sind dabei sehr detailbessens: «Habe ich zu wenig Äpfel gegessen? Oder zu viel? Oder zu wenig Birnen? Oder zu viel?»

Was sagt man Angehörigen, wenn sie einen Liebsten verlieren?

Es gehört zum guten Ton, dass man über einen Verstorbenen etwas Gutes sagt. Niemand will hören: Der Krebsbetroffene ist mit grossen Leiden gestorben – zumal das oft nicht stimmt. Die meisten Angehörigen wollen hören, dass der Krebsbetroffene für sein Leben und seine Familie gekämpft hat wie ein Löwe, und dass das leider trotzdem nicht gereicht hat. Das gilt sogar dann, wenn der Patient am Schluss palliativ gepflegt wurde.

Was vereinfacht oder erschwert Ihnen das Abschiednehmen von Patienten?

Abschied nehmen ist «Adieu» sagen. Das geht – irgendwie. Schwierig ist es, wenn ein Patient an Komplikationen gestorben ist, die ich nicht kommen sah. Und die ganz harte Tour besteht in der Obduktion. Die Leichenschau zur Feststellung der genauen Todesursache verschafft eine brutale Klarheit über die Krankheit und was die Behandlung bewirkt hat. Die Leichenschau bringt uns im Wissen um eine Krankheit weiter. Deshalb sind Obduktionen so wichtig.

Was haben Sie aufgrund Ihrer Arbeit über das Menschsein gelernt?

Alles. Ich kann mir keine andere Tätigkeit als die meine vorstellen, in der man so viel erfährt über den Umgang des Menschen mit Schicksalsschlägen, Beziehungen, Scheitern und Hoffen.

ZUR PERSON

Jakob Passweg, 61, ist Professor für Hämatologie und Chefarzt der Abteilung Hämatologie an der Universität Basel. Er ist Präsident der Oncosuisse, die als Organisation für die nationale Strategie gegen Krebs verantwortlich ist, zudem ehemaliger Präsident der Krebsliga Schweiz. Er ist verheiratet und Vater von zwei Kindern. Er lebt in Basel und sagt von sich selbst: «Ich habe keine Hobbys.»

Korrespondenz:

Für Fragen an Jakob Passweg:

jakob.passweg@usb.ch

Für Fragen zur Nationalen Strategie gegen Krebs:

info@nsk-krebsstrategie.ch



**Young Investigator
Research Grant 2021**

**The deadline
for the submission
of the request is
December 1st, 2020**

Fond'Action contre le Cancer proposes to identify and support promising young researchers in oncology in Switzerland to enable them to begin their career as independent research faculty. Young Investigator refers to early stage researchers under the age of 40 holding a PhD or an MD degree.

The research proposal can be preclinical, translational or clinical. The amount of support will be CHF 100'000.– for 2 years. A research plan should be provided as well as a short CV and a financial overview. The request should include a support letter from the director of the Institution. The request must be written in English.

The conditions and rules are detailed on the website: www.fondaction.ch. The grant proposal will be assessed by the scientific commission.

The request must be sent directly by mail to contact@fondaction.ch or could be printed on paper and sent to the address: **Fond'Action contre le Cancer, avenue de Rumine 55, 1005 Lausanne**

Drug approval sufficient only based on phase II data? Possibly yes! – PRO

Cristiana Sessa¹ and Valter Torri²

¹ Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), Bellinzona, Switzerland

² IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milan, Italy

The unselected population-based trials, with the accrual of a high number of patients to increase the transferability of results in clinical practice, have shown major limitations in the development of novel cancer drugs; a different pathway of clinical studies, to improve understanding of cancer biology and to identify and validate predictive biomarkers, has been implemented [1, 2]. The continuous interactive translation of knowledge from laboratory to clinics is at the basis of the biomarker-driven hypothesis approach, which requires the identification of biological targets, on which cancer cells are reliant, of a practical method to identify them in human for the selection of the patients and of the target population [3].

Patients characteristics, sample size, study design, outcome of interest and statistical hypothesis of the phase II are dependent on the design, aims and results of the phase I. The use of expansion cohorts in single agent phase I studies has been significantly increased for non-cytotoxic agents in the last 15 years [4]. These expansion cohorts, where more homogeneous patients selections were treated usually at the recommended phase II dose, had the objective to assess mainly safety, efficacy, pharmacokinetics, pharmacodynamics and patient enrichment.

By definition, a proof of concept study is the evaluation of the antitumor activity of a targeted treatment in a therapeutically selected patient population [1], using analytically validated predictive biomarkers and the optimal schedule of treatment according to phase I PK and PD data. A well designed proof of concept study, which could be crucial to decide whether to go or not to go to phase II, could be also the study which gives the patients the highest chance of benefit from the treatment.

Many biological factors could affect the results of blocking the target (heterogeneity of tumor, different target interactions with potential application in study design, like in the concept of synthetic lethality) and it is important to study and understand them in the preclinical phase [5]. If the biomarker-driven approach is correct and is con-

firmed in the early clinical development, the drug development and the registration processes can be accelerated because of the highest chance of success.

The Conditioning Marketing Authorization (CMA)* on the basis of phase II data, with the exception of very few cases, doesn't replace or eliminate phase III but the knowledge acquired in the early studies allows to perform potentially successful confirmatory phase III in selected patients populations of a smaller size, thus decreasing the number of patients treated with ineffective agents and accelerating the process of registration and universal drug access.

Possibly the best successful example of this approach has been the development of PARP inhibitors in BRCA-deficient cancers, in particular in ovarian cancer, which has been completed over 10 years from the first in human phase I to phase III and registration [7]; for olaparib the early registration as single agent for maintenance in BRCA-mutated recurrent ovarian cancer was based on phase II data [8]. Other successful landscape changing clinical developments have been that of ABL kinase inhibitors in CML [9] and of Kit and PDGFR inhibitors in GIST, in which imatinib has been registered on early phase studies data only [10]. The development of Braf inhibitors in mutated V600E malignant melanoma followed the same pathway, with an extended oriented phase I [11], while biological knowledge, mechanistic approach and unique phase I design were key factors for the fast clinical development of enzalutamide [12].

Different approaches and study designs had to be followed in case of rare disease, as it happened for basal cell carcinoma and SMO inhibitors [13, 14] or in case of rare targets in a common disease, like ALK inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC). For the former, target inhibitors got the first approval on a biomarker testing approach based on phase II results.

Crizotinib received accelerated approval for the treatment of patients with locally advanced or metastatic NSCLC that is ALK-positive, as detected by a test approved by the

*EU early access for medicines that fulfil an unmet medical need or to treat rare disease or life-threatening disease, valid for one year, can be renewed annually; comprehensive data is generated post authorisation, to agreed timelines.

U.S. Food and Drug Administration (FDA) in 2011 [15]. The approval was based on two single-arm trials demonstrating objective response rates. Results were definitively confirmed by further phase III trials with Progression Free Survival as primary endpoint [16].

With the development of new designs for targeted treatments and immunotherapy, we have assisted to an increase of approval of agents matched to companion diagnostic biomarkers, based on data obtained from non-randomized trials, in the last 2 years. This evolution is mainly driven by the desire to facilitate patients' access to drugs with promising activity already at the early stages of development. The traditional drug development track, where drugs were evaluated for safety in phase I, early signs of efficacy in phase II and finally evaluated against standard therapy in a randomized phase III clinical trial, has gradually given way to rapid phase I dose-escalation trials, followed by strikingly large expansion cohorts [17] and the emergence of new trials such as adaptive studies [18]. Adaptive designs allow analysis of accumulating data through pre-specified interim analyses. Depending on the results, the design and conduct of the trial can be modified following pre-specified rules such as: stopping early with a conclusion of either superiority or futility; adaptively assigning doses (to assess dose-outcome relationships); dropping or adding arms or doses; combining two phases in one trial, known as seamless trials; changing the proportion of patients randomized to each arm; and reassessing the required sample size [18].

Although the potentiality of drug development based on biomarkers is very high, from the methodological point of view the key issue stems in the production of solid evidence regarding the predictive value of biomarker, which should be correctly interpreted and quantified [19]. From a practical point of view, finding of a good biomarker is dependent of a series of issues, related to variability of biomarker detection according to timing of sampling, sampling at different sites in the same tumor or in different sites of the same patient. The tumor heterogeneity can pose challenges for the design of clinical trials that use these data [20]. Clinical trial strategies to interrogate heterogeneity are challenging, and require not only the active participation of patients, who are willing to undergo repeated investigations, including tumor biopsies or other tumor-related sampling, informative of the tumor genomic profile and of the microenvironment composition, but also the collaborative engagement of clinicians and scientists who should decide together the subsequent steps.

In conclusion, the attempt to get an early approval through non-randomized phase II studies can be successful and eventually results into an early access to active targeted treatments if it is based on a scientifically sound biomarker-driven hypothesis, if it is matched with a companion diagnostic predictive biomarker and follows an early clinical

development plan, with extensive pivotal phase I and proof of concept studies.

References

1. de Bono JS and Ashworth A. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature* 467: 543-549, 2010.
2. Carden CP, et al. From darkness to light with biomarkers in early clinical trials of cancer drugs. *Clin Pharmacol Ther* 85: 131-133, 2009. doi: 10.1038/clpt.2008.223
3. Garcia VM, et al. Parallel anticancer drug development and molecular stratification to qualify predictive biomarkers: dealing with obstacles hindering progress. *Cancer Discov* 1: 207-212, 2011.
4. Manji A, et al. Evolution of clinical trial design in early drug development: systematic review of expansion cohort use in single-agent phase I cancer trials. *J Clin Oncol* 31:4260-4267, 2013.
5. Lord CJ and Ashworth A. Biology-driven cancer drug development: back to the future. *BMC Biol* 8: 38, 2010.
6. Ashworth A, et al. A synthetic lethality approach: poly (ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double strand break repair. *J Clin Oncol* 26: 3785-3790, 2008.
7. Mateo J, et al. A decade of clinical development of PARP inhibitors in perspective. *Ann Oncol* 30: 1437-1447, 2019.
8. Ledermann L, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a pre-planned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15: 852-861, 2014.
9. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med* 344: 1031-1037, 2001.
10. van Oosterom AT, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 358: 1421-1423, 2001.
11. Flaherty KT, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *New Engl J Med* 363: 809-819, 2010.
12. Scher HI, et al. Antitumor activity of MDV 3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 375: 1437-1446, 2010.
13. Lo Russo PM, et al. Phase I trial of hedgehog pathway inhibitor vismodegib (GDC-0449) in patients with refractory, locally advanced or metastatic solid tumors. *Clin Cancer Res* 17: 2502-2511, 2011.
14. Sekulic A, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *New Engl J Med* 366: 2171-2179, 2012.
15. Kazandjian D, et al. FDA Approval Summary: Crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *The Oncologist* 19: e5-e11, 2014.
16. Shaw A, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *New Engl J Med* 368: 2385-2394, 2013.
17. Garralda E, et al. New clinical trials designs in the era of precision medicine. *Mol Oncol* 13: 549-557, 2019.
18. Korn E and Freidlin B. Adaptive clinical trials: advantages and disadvantages of various adaptive design elements. *J Natl Cancer Inst* 109: 1-6, 2017.
19. Simon R. Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 107: 1-3, 2015.
20. Bedard P, et al. Tumor heterogeneity in the clinic. *Nature* 501: 355-364, 2013. doi:10.1038/nature12627

Correspondence:

Prof. Cristiana Sessa
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
CH-6500 Bellinzona, Switzerland
cristiana.sessa@eoc.ch

Arguments against approving cancer drugs based on phase I/II data only – CONTRA

Martin F. Fey, Senior Consultant, Department of Medical Oncology
Inselspital and University of Bern

The aims of routine cancer treatment are, very simply, to offer longer and/or better life for the patients. If the readership agrees with this statement, they are kindly asked to reflect whether these practical goals are achieved on evidence that merely shows that a new drug helps to shrink one or the other tumour lesion on a CT or PET scan, and leave it at that. The sophisticated term for shrinking cancer lumps is response, either overall response rate (ORR) or complete response (CR). Those who feel that response as such may not be good enough, will argue that one should show that the cancer lesions remain «under control» for a certain time. This will be reported as progression-free survival (PFS). Cancer drugs are sometimes brought onto the market for routine use based on response and/or PFS alone seen in phase I/II trials. Is this good enough? Will patients on that basis be sure to benefit by the criteria stipulated in the very first sentence of this article?

I would put it to you that phase I/II trials with their typical primary endpoints ORR or PFS are mostly not good enough to ensure that we offer our patients well established and clinically relevant benefit. ORR and PFS are very rarely, if ever, validated surrogate markers for longer survival (OS) and/or better quality of life. A neat systematic review came to the sobering (but to my mind not unexpected) conclusion, that PFS has no association with improved health-related quality of life [1]. The correlation between PFS and OS is also much less obvious than often purported [2-5], although in selected scenarios the literature may occasionally back up PFS as a validated surrogate endpoint for longer OS. PFS was originally developed as a measurement tool to identify signs of drug activity in early drug development. Full stop! This is its role, and it would be advisable to use this endpoint only as an interim result to decide whether a drug warrants further testing or not. An argument in favour of using PFS for drug approval is that PFS data may be harvested much earlier than OS results, and this may expedite therapeutic development with the intent of bringing new drugs to the respective patients much more quickly. Does speed pay off? It certainly does for the drug manufacturing companies who may get a new drug approved within a short period

of time, and with far fewer trial patients than required for lengthy phase III studies. This is known as Profit for Sponsor (PFS), not a noble goal as such [6]. Does this really pay off for the patients who receive such drugs, and who hope they will get some kind of benefit as outlined in the very first sentence of this paper? I think not [5]! Table 1 provides some examples of drugs which were approved by the American FDA based on phase I/II evidence only. Some of them were also accepted by our Swissmedic who nevertheless seems to be more conservative and more cautious. My compilation is not comprehensive, but some of these examples may provide a practical glimpse of where we are in this field.

Brigatinib, approved by FDA but not in Switzerland, is licensed for patients with metastatic crizotinib-refractory ALK-positive NSCLC. At first glance it may look interesting to provide this drug quickly to such patients who seem to have few alternative treatment options. However, ceritinib and alectinib target the same patient population. To my mind it would have been acceptable, or even necessary, to await cross-comparison trial data between these drugs to see whether the newcomer actually provides enough benefit to overshadow its competitors. Rather than using routine empirical sequential therapy with various ALK inhibitors on the basis of their respective latest availability, it would pay off to be more cautious and more patient, and await proof that yet another second- or third generation ALK inhibitor actually gives added value for money.

Polatuzumab Vedotin is a CD79b-targeted antibody-drug conjugate delivering monomethyl auristatin E, a microtubule inhibitor. CD79b is a signaling component of the B-cell receptor located on normal B cells and most mature B-cell malignancies, including > 95% of DLBCL. The registration trial looked at DLBCL patients who were transplant-ineligible, relapsed and chemo-refractory. Surely a bad lot. FDG-PET response was seen in 18/40 patients in the trial drug arm compared with 7/40 in the antibody-chemo comparator. Is this good enough for approval? FDA felt Yes. Swissmedic said No. Are Swiss lymphoma patients worse off for not getting this new drug in

MEDIKAMENTENZULASSUNG NUR MIT PHASE II-DATEN?

Tab. 1. Examples of cancer drugs approved for routine use on the basis of phase I/II data by FDA.

Drug	Indication	Date of FDA approval	FDA Trial # Ref. 1° endpoint	Later randomised phase III trials	Swissmedic status
Brigatinib	ALK POS NSCLC pre-treated with crizotinib	April 2017	NCT02094573 J Clin Oncol 2017; 35: 2490 ORR	None published Phase III ALTA 3 planned (Alectinib vs Brigatinib)	–
Glasdegib	AML elderly in combination with low-dose ARA-C	Nov 2018	NCT01546038 AJH 2018; 93: 1301 OS	None published Planned: NCT03416179 Glasdegib or Placebo + Chemotherapy	–
Polatuzumab Vedotin	DLBCL, in combination with BR, 2 lines pre-treated	June 2019	NCT02257567 J Clin Oncol 2020; 38: 155 FDG-PET CR rate	None published Planned: POLARIX-vincristine in R-CHOP to be replaced by polatuzumab vedotin	–
Tisagenlecleucel	ALL relapsed or refractory DLBCL refractory as of 2 line	Aug 2017	NCT02435849 N Engl J Med 2018; 378: 439 ORR	None published None planned (in ALL, to the best of my knowledge)	ALL relapsed or refractory DLBCL relapsed or refractory

Abbreviations: ALL acute lymphoblastic leukaemia; BR bendamustine rituximab; DLBCL diffuse large B-cell lymphoma; NSCLC non-small cell lung cancer; ORR overall response rate; OS overall survival.

routine practice? I do not think so, particularly since the toxicity of the new antibody conjugate in these heavily pre-treated patients is considerable, and a fair proportion of them may fare better without this heavy 3rd of 4th line option. Swissmedic ruled wisely.

Tisagenlecleucel (Kymriah[®]) was approved with phase I/II data for the treatment of refractory/relapsed ALL and DLBCL. It is hailed as a completely new concept, as it heralds a new era of cellular immune therapies. Clinical experience is limited albeit encouraging. A major problem in my personal view is that a particularly heavy price is asked for this drug with its rather provisional and incomplete trial back-up. Ironically, the company claims that tisagenlecleucel works so well that it obviates the need for further therapies in a fair number of refractory ALL or DLBCL cases. Hence in their view money saved through obviating the need for subsequent salvage therapy lines should be spent on Kymriah[®] in addition to the usual

costs entailed through its development. However, the trials used for approving Kymriah[®] by the authorities lack these specific data which the company now uses as a rationale for the exorbitant drug costs. The primary endpoint in the ALL study was ORR at 3 months after treatment start which does not guarantee subsequent, let alone long-term success. Although an updated paper reports that the median duration of response was not yet reached at the time when this follow-up report was written [7], one clearly would like to see more solid long-term data before jumping onto this expensive wagon in routine care. I am well aware that not every one will agree with my cautious and conservative view given the current hype surrounding immune cellular cancer therapies.

In a more general vein, one should try to decide under which conditions phase I/II trial data suffice to bring a new drug on the market. Firstly, phase II data may satisfy even a critically inclined mind, if the treatment results are

really smashing. In acute myeloid leukaemia, 3+7 chemotherapy was introduced in the 60ies and 70ies based on single arm phase II studies, and the results represented a break-through in a disease which prior to the advent of 3+7 had been invariably fatal within weeks or months after diagnosis. In the 60ies, MOPP chemotherapy pushed the cure rate of advanced Hodgkin's lymphoma from 0% to 50% in one big sweep [8]. Secondly, one might have to make do with phase II trial data in very rare cancers where phase III comparator studies with their typically greater number of patients are not feasible. Cancers (e.g. NSCLC) that were once frequent might nowadays fall into this group as they are more and more split into rare molecular entities amenable for treatment with specific targeted drugs. Both scenarios are in fact quite rare, and to my mind too many drugs are accepted in the market through a fast drug phase II pathway.

As a solution to the predicament, a compromise between rushing a new drug to general availability on the market, or awaiting mature phase III data (which may take many years, depending on the natural history of the cancer of interest) may be conditional temporary authorisation. If the authorities grant approval of a new drug based on phase II data, they should link this decision to compulsory phase III testing with an established therapy as a comparator, and within a reasonable time frame. If phase III data do not meet predefined criteria of direct clinical relevance, the drug would subsequently have to be withdrawn from routine use. This approach would ensure that only drugs survive on the market which truly stand the test of time and phase III. For example, olaratumab, a monoclonal antibody targeting platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) in metastatic soft tissue sarcoma was granted accelerated approval by FDA and EMEA. Three years later a phase III trial comparing olaratumab with adriamycin showed no survival advantage for the (much more expensive) antibody treatment. Olaratumab was duly withdrawn from the market [9]. Iniparib suffered the very same fate as a treatment for metastatic triple-negative breast cancer [10, 11]. Once pushed on an FDA fast track (in this case with phase III data), bevacizumab in metastatic breast cancer was later derailed in the US for its insufficient activity in large follow-up trials. Such flops should be avoided at all cost. Looking at phase I/II data with a very critical mind is a recommended technique against falling into these traps. The performance of new drugs must rather sooner than later be tested in appropriate phase III trials - if not a costly useless drug may remain on the market with false promises from phase II trials taken at face value [5]. It seems to me that approval based on phase II data, if practiced at all (I would advise against it in most instances) should be a temporary authorisation only with very strict deadlines for the delivery

of phase III results. If postmarketing trials are slow off the mark, and are conducted without the necessary commitment and zeal, and if their data are incomplete then patients experience harm and cost without the intended benefit. This is an unacceptable price to pay for hasty drug approval. «Nume nid jufle» is a well known and well validated phrase in my Bernese German dialect. The drug approval authorities should take this to heart.

References

1. Kovic B, et al. Evaluating Progression-Free Survival as a Surrogate Outcome for Health-Related Quality of Life in Oncology: A Systematic Review and Quantitative Analysis. *JAMA Intern Med* 178: 1586-1596, 2018.
2. Hernandez-Villafuerte K, et al. CHALLENGES AND METHODOLOGIES IN USING PROGRESSION FREE SURVIVAL AS A SURROGATE FOR OVERALL SURVIVAL IN ONCOLOGY. *Int J Technol Assess Health Care* 34: 300-316, 2018.
3. Mushti SL, et al. Evaluation of Overall Response Rate and Progression-Free Survival as Potential Surrogate Endpoints for Overall Survival in Immunotherapy Trials. *Clin Cancer Res* 24: 2268-2275, 2018.
4. Kaufmann HL, et al. Evaluation of classical clinical endpoints as surrogates for overall survival in patients treated with immune checkpoint blockers: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 144: 2245-2261, 2018.
5. Chen EY, et al. FDA Acceptance of Surrogate End Points for Cancer Drug Approval: 1992-2019. *JAMA Int Med* 180: 912914, 2020.
6. Tannock IF & Templeton AJ. Flawed trials for cancer. *Ann Oncol* 31: 331-332, 2020.
7. O'Leary MC, et al. FDA Approval Summary: Tisagenlecleucel for Treatment of Patients with Relapsed or Refractory B-cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res* 25: 1142-1146, 2019.
8. De Vita VT Jr, et al. Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 73: 881-895, 1970.
9. Italiano A. Olaratumab failure in sarcomas: what are the lessons learned? *Eur J Cancer* 117: 69-70, 2019.
10. O'Shaughnessy J, et al. Iniparib plus Chemotherapy in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 364: 205-214, 2011.
11. O'Shaughnessy J, et al. Phase III Study of Iniparib Plus Gemcitabine and Carboplatin Versus Gemcitabine and Carboplatin in Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 32: 3840-3847, 2014.

Acknowledgement

I am indebted to Monica Castiglione, Thomas Cerny and Claus Bolte (Swissmedic) for their helpful comments. Slanted views, and factual errors that may remain in the manuscript must of course entirely be booked into my intellectual account.

Correspondence:

Prof.em. Martin F. Fey, MD
Senior Consultant
Department of Medical Oncology
Inselspital and University of Bern,
CH-3010 Bern, Switzerland, martin.fey@insel.ch

Targeting the DNA Damage Response in ovarian cancer: current and future therapeutic opportunities

Ilaria Colombo, MD

New Drugs Development Unit, Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI), Bellinzona, Switzerland

Introduction

In the last few years, the treatment paradigm of epithelial ovarian cancer (EOC) has significantly changed following the introduction of the poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi). Defects in the DNA repair pathways and genome instability are hallmarks of high grade serous ovarian cancers (HGSOC) and represent an «Achille's heel» that can be exploited therapeutically [1, 2]. The homologous recombination pathway, that is responsible for high-fidelity DNA double strand breaks repair, is frequently impaired in EOC and ~50% of HGSOC is characterized by homologous recombination deficiency (HRD) [2]. HRD may occur as a consequence of different genetic or epigenetic events such as germline or somatic *BRCA1/2* mutations, epigenetic loss of *BRCA1/2* function, mutations in other genes involved in homologous recombination (e.g. Fanconi Anemia, *RAD51*, *PALB2*, *BRIP1*) or promoter methylation [2]. PARP proteins are responsible for DNA single strand break repair and when their function is inhibited, the cell relies on DNA double strand break repair mechanisms, such as homologous recombination, to maintain cell replication. In the concomitant presence of HRD and PARP inhibition, DNA damages accumulate leading to cancer cells death as consequence of «synthetic lethality» [3, 4].

PARPi have been extensively investigated in HGSOC and their efficacy proven in phase II and III clinical trials. Olaparib, niraparib, rucaparib and veliparib have significantly improved the progression free survival (PFS) of women with high grade EOC, when used as maintenance strategy following response to platinum-based chemotherapy (front line or at platinum-sensitive recurrence) or as treatment, also in heavily pretreated patients (Tab. 1) [5-16]. The benefit of PARPi has been demonstrated regardless the *BRCA* status or the presence of HRD, as shown in the PRIMA, NOVA, VELIA, ARIEL3 and Study19 trials [6, 8, 9, 12, 17]. However, the magnitude of benefit is different, with the greater improvement in PFS achieved in the *BRCA* mutated population, followed by the HRD and the «all comers» group. Despite different HRD assays/scores have been investigated in these trials, none of them

has been able to accurately identify homologous recombination proficient (HRp) tumors that will not gain a benefit from the use of PARPi. Thus, there is still an unmet clinical need to select patients who will not benefit from this treatment and further investigations are warranted to define predictive biomarkers [18].

Primary and acquired resistance to PARPi

Although PARPi have significantly improved the prognosis of patients with high grade EOC, primary or acquired resistances inevitably occur, also among patients with long lasting benefit and as of today, no approved agents are available in clinic to effectively treat patients after progression to PARPi [19]. Different mechanisms of PARPi resistance have been described: 1) restoration of homologous recombination function through secondary reversion mutations in *BRCA* or other homologous recombination genes or demethylation of their methylated promoters [20-22]; 2) stabilization of the stalled replication forks [23]; 3) loss or phosphorylation of PARP1 with consequent increased of PARP1 catalytic activity and reduced binding affinity to PARPi [24]; 4) upregulation of drug efflux pumps [25]; 5) genomic alterations responsible for platinum-resistance, such as *CCNE* amplification [26]; 6) increased dependence on other DNA repair mechanisms or cell cycle regulators; 7) activation of other pathways (PI3K/AKT/mTOR, RAS/RAF/MET, VEGFR) able to activate or restore homologous recombination [27, 28].

Combining PARPi with other targeted agents

To enhance the activity of PARPi in both HRD and HRp tumors and to overcome possible mechanisms of resistance, combination strategies with other targeted agents have been explored in pre-clinical models and in clinical trials showing promising results.

PARPi and anti-angiogenics

Preclinical studies have demonstrated that the downregulation of the vascular endothelial growth factor (VEGF) pathway through induction of hypoxia and inhibition of the

SCHWERPUNKTTHEMA: GYNÄKOLOGISCHE TUMOREN

Tab. 1. Key phase II/III clinical trials of PARP inhibitors in EOC.

Trial name and phase	Setting	Treatment	Efficacy ITT	Efficacy BRCAm	Efficacy HRD	Efficacy HRD/BRCAwt	Efficacy HRp
SOLO1 [5] Phase III	Maintenance first-line	Olaparib vs Placebo	NA	PFS at 3 years*: 60 vs 27% (HR 0.30)	NA	NA	NA
PRIMA [6] Phase III	Maintenance first-line	Niraparib vs Placebo	mPFS (mos): 13.8 vs 8.2 (HR 0.68)	mPFS (mos): 22.1 vs 10.9 (HR 0.40)	mPFS (mos): 21.9 vs 10.4 (HR 0.43)	mPFS (mos): 19.6 vs 8.2 (HR 0.50)	mPFS (mos): 8.1 vs 5.4 (HR 0.68)
PAOLA1 [7] Phase III	Maintenance first-line	Olaparib + Bev vs Placebo + Bev	mPFS (mos): 22.1 vs 16.6 (HR 0.59)	mPFS (mos): 37.2 vs 21.7 (HR 0.31)	mPFS (mos): 37.2 vs 17.7 (HR 0.33)	mPFS (mos): 28.1 vs 16.6 (HR 0.43)	mPFS (mos): 16.9 vs 16 (HR 0.92)
VELIA [8] Phase III	First-line with chemo + maintenance	Veliparib vs Placebo	mPFS (mos): 23.5 vs 17.3 (HR 0.68)	mPFS (mos): 34.7 vs 22 (HR 0.44)	mPFS (mos): 31.9 vs 20.5 (HR 0.57)	NR	mPFS (mos): 15.0 vs 11.5 (HR 0.81)
Study19 [9, 16] Phase II	Maintenance platinum-sensitive recurrence	Olaparib vs Placebo	mPFS (mos): 8.4 vs 4.8 (HR 0.35)	mPFS (mos): 11.2 vs 4.3 (HR 0.18)	NR	NR	NR
SOLO2 [11] Phase III	Maintenance platinum-sensitive recurrence	Olaparib vs Placebo	NA	mPFS (mos)*: 19.1 vs 5.5 (HR 0.30)	NA	NA	NA
NOVA [17] Phase III	Maintenance platinum-sensitive recurrence	Niraparib vs Placebo	NA	mPFS (mo)*: 21.0 vs 5.5 (HR 0.27)	NA	mPFS (mos)*: 12.9 vs 3.8 (HR 0.38)	mPFS (mos): 6.9 vs 3.8 (HR 0.58)
ARIEL3 [12] Phase III	Maintenance platinum-sensitive recurrence	Rucaparib vs Placebo	mPFS (mos): 10.8 vs 5.4 (HR 0.36)	mPFS (mos): 16.6 vs 5.4 (HR 0.23)	mPFS (mos): 13.6 vs 5.4 (HR 0.32)	NR	NR
SOLO3 [14] Phase III	Treatment platinum-sensitive recurrence (> 2 lines)	Olaparib vs non-platinum chemotherapy	NA	mPFS (mos)*: 13.4 vs 9.2 (HR 0.62) ORR: 72.2 vs 51.4%	NA	NA	NA
ARIEL2 [13] Phase II	Treatment platinum-sensitive recurrence (> 2 lines)	Rucaparib	NR	mPFS (mos): 12.8 ORR: 80%	NR	mPFS (mos): 5.7** ORR: 29%	mPFS (mos): 5.2*** ORR: 10%
QUADRA [15] Phase II	Treatment of recurrence (≥ 4 lines)	Niraparib	NR	ORR: 29% DOR: 9.2 mos	ORR: 15% DOR: 9.2 mos	NR	ORR: 3% DOR: 10.1 mos

Mos: months; vs: versus; HR: hazard ratio; BRCAm: BRCA mutated; BRCAwt: BRCA wild type; HRD: homologous recombination deficient; HRp: homologous recombination proficient; PFS: progression free survival; ITT: intention to treat population; NA: not applicable; NR: not reported; ORR: overall response rate.

* BRCAm refers to germinal BRCA mutated patients.

** Subgroup of patients with BRCAwt and LOH score high (loss of heterozygosity score high).

*** Subgroup of patients with BRCAwt and LOH score low (loss of heterozygosity score low).

platelet-derived growth factor receptor (PDGFR), reduces the function of homologous recombination and thus, sensitizes cancer cells to PARPi [29]. Several clinical trials have investigated the synergy between PARPi and anti-angiogenic agents. The randomized phase II AVANOVA2 trial showed that the combination of bevacizumab and niraparib compared to niraparib alone significantly improved median PFS (11.9 vs 5.5 months, HR 0.35) in patients with platinum sensitive recurrent EOC [30]. In the first line setting, the phase III PAOLA1 trial investigated the role of adding olaparib maintenance to bevacizumab in patients having a response to first line platinum-based chemotherapy plus bevacizumab. The addition of olaparib improved the median PFS of 5.5 months (22.1 vs 16.6, HR 0.59) and this benefit was greater in HRD-positive tumors, including patients without *BRCA* mutation [7]. The addition of the anti-VEGFR cediranib to olaparib increased the PFS compared to single agent olaparib (17.7 vs 9 months) in a phase II trial in patients with platinum-sensitive recurrent EOC [31]. However, the preliminary results of the phase III NRG-GY004 trial, comparing the combination of cediranib and olaparib to platinum-based chemotherapy in the same setting of patients, did not show a statistically significant difference in PFS and overall response rate (ORR) [32].

PARPi and immune check-point inhibitors

Despite the activity of immune check-point inhibitors in EOC has been quite disappointing [33], several pre-clinical evidences support their possible synergistic effects with DNA damaging response (DDR) targeting agents. DDR inhibition results in a higher neoantigens load, as also observed in *BRCA* mutated or HRD tumors, that stimulates cancer cells recognition by T lymphocytes [34]. Treatment with PARPi is associated with adaptive increase of protein death ligand-1 (PD-L1) expression which induces an immune-suppressive microenvironment. Therefore, a combined treatment with checkpoint inhibitors could avoid immune escape via PD-L1 upregulation [35]. The occurrence of DNA damages induces the release of pro-inflammatory cytokines such as interferon through the activation of the stimulator of interferon genes (STING) pathway and this further supports the rationale to combine immune check-point inhibitors with PARPi [36]. The combination of niraparib and pembrolizumab has been evaluated in 62 patients with platinum resistant EOC in the phase I/II trial KEYNOTE-162 (TOPACIO) and signs of activity have been observed with an ORR of 18% and disease control rate (DCR) of 65%, regardless of *BRCA* and HRD status [37]. Clinical trials are ongoing to assess the triple combination of PARPi, anti-angiogenic agents and immune check point inhibitors and their results will give further insight into the role of simultaneously targeting DDR and the tumor microenvironment.

PARPi and PI3K pathway targeting agents

Combining PARPi with other targeted agents able to reduce the function of the homologous recombination, represents an important strategy to overcome primary or acquired resistance and to enhance the activity of PARPi in the HRp patients. Preclinical works have suggested that inhibition of the PI3K pathway induces downregulation of *BRCA* expression in triple negative breast cancer cells *in vitro* and *in vivo* and thus, sensitizes HRp cells to PARPi [38]. The use of the PI3K inhibitors in clinic has been limited by the toxicity profile, particularly the hyperglycemia, liver and neurological toxicities. A phase Ib trial has recently evaluated the combination of the α -specific PI3K inhibitor alpelisib with olaparib in patients with EOC and breast cancer. A total of 30 patients with EOC (mainly HGSOC) have been enrolled and the majority of them had platinum resistant/refractory disease (93%). Among the 28 evaluable patients, 36% had a partial response and 50% stable disease with a similar ORR rate in the *BRCA* mutated (30%, 3/10) and *BRCA* wild type subgroups (35%, 6/17). Notwithstanding the limitation of the small sample size, the ORR observed in the *BRCA* wild type platinum-resistant patients supports the pre-clinical data of the synergism between PI3K and PARP inhibitors [39]. Further investigations are needed to confirm these results in a larger population.

Targeting the DNA damage response beyond PARPi

The DDR is a complex machinery that is activated in response to DNA damages and represents the coordinated activity of the DNA repair pathways and cell cycle checkpoints to maintain genome integrity. The cell cycle checkpoints coordinate the arrest of the cell cycle to allow the DNA damages to be repaired and promote a high-fidelity cell replication [18, 40]. The ataxia telangiectasia mutated protein (ATM) and the ataxia telangiectasia and Rad3-related protein (ATR) play a key role in regulating DDR. ATM regulates the DDR process interacting with several effectors including p53, checkpoint kinase 2 (CHK2) and DNA-PK and is activated in response to double strand DNA breaks and promotes G1 arrest. ATR regulates the intra-S phase and G2 checkpoints in response to single strand DNA breaks via the activation of checkpoint kinase 1 (CHK1) that promotes the degradation of cell division cycle 25A (CDC25A), an enzyme responsible for the removal of inhibitory signals of the cyclin dependent kinases 1 and 2 (CDK1 and CDK2). ATR coordinates a complex replication stress response that involves cell cycle arrest, DNA repair (mainly with the activation of homologous recombination) and stabilization of replication forks. Wee1 kinase is another protein which has an inhibitory effect on CDK1 and CDK2, and prolongs the G2 phase, delays the G2/M transition, allowing DNA repair [41].

Tumor cells, particularly HGSOC, are characterized by dysfunctional cell cycle checkpoints and suboptimal DNA repair resulting in replication stress and accumulation of DNA damages. In replication stress conditions, cancer cells rely on these effectors for their survival, representing a vulnerability that can be exploited therapeutically. Therefore, ATR, ATM, CHK1 and Wee1 are promising targets for the development of new anticancer agents for the treatment of patients with EOC [18] (Figure 1).

ATR inhibitors

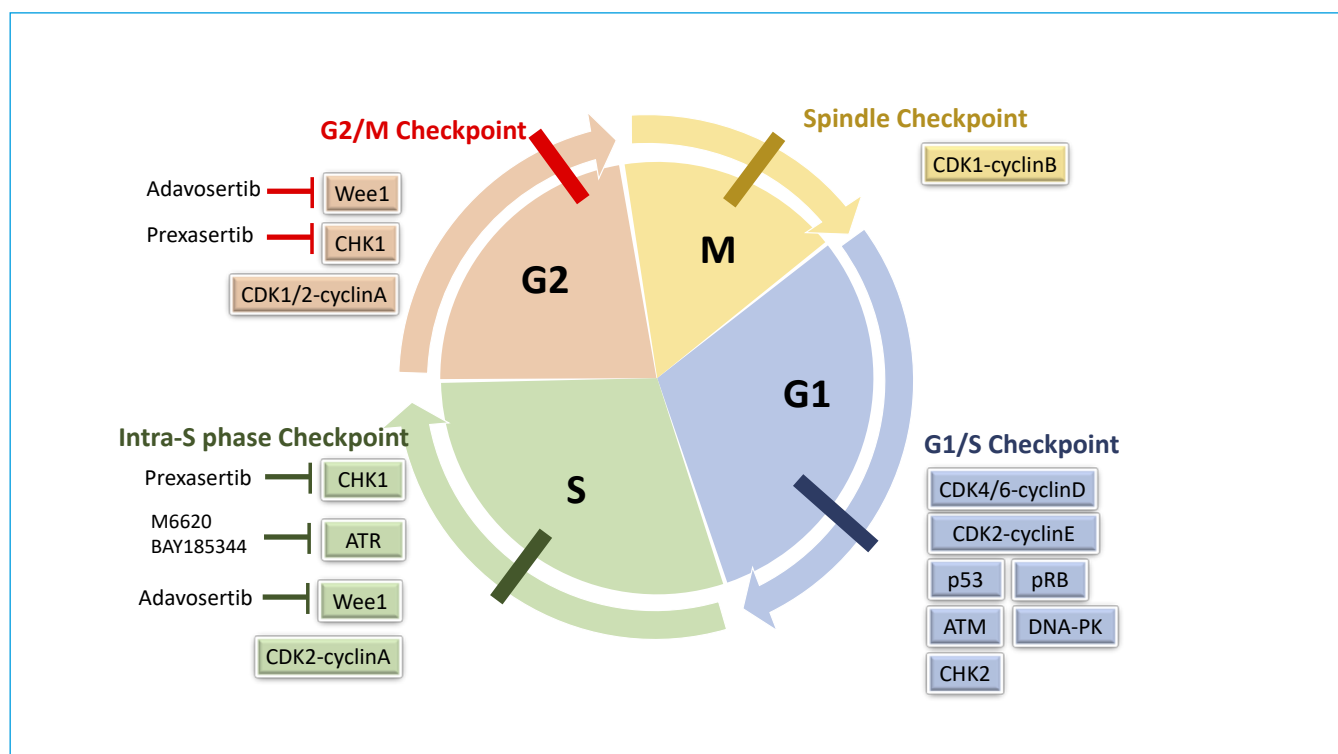
Pre-clinical evidences have demonstrated the activity of different ATR inhibitors (M6620, BAY185344, AZD6738) as single agents or in combination with chemotherapy or PARPi and their potential role in PARPi resistant *BRCA* mutated cancer cells [42, 43]. In a recently published phase II randomized trial, the ATR inhibitor M6620 was investigated in combination with gemcitabine versus gemcitabine alone in 70 women with platinum resistant HGSOC. The combination treatment led to an increase of median PFS (22.9 vs 14.7 weeks, HR 0.57) with a greater benefit observed in patients with a shorter platinum-free interval (≤ 3 months). Correlative analyses are ongoing to assess if markers of replicative stress, such as *CCNE* or *MYC* amplification, commonly found in chemotherapy resistant tumors, are associated with benefit from ATR inhibition [44].

BAY185344 is another ATR inhibitor currently under clinical investigation in a phase I trial in patients with advanced solid cancers (NCT03188965). In the dose escalation part of the trial an ORR of 30.7% was observed. Interestingly, all the responders had *ATM* mutations or loss, confirming the preclinical observations that *ATM* deficient cells are highly sensitive to ATR inhibition. The dose expansion part of the trial is ongoing in different cohorts of solid tumors harbouring DDR deficiency, including EOC and results are awaited [45].

Wee1 inhibitors

The Wee1 inhibitor adavosertib AZD1775 has been investigated in different phase II trials in EOC in combination with chemotherapy showing synergistic effects. In a proof of concept study, AZD1775 was combined with single agent carboplatin for the treatment of patients with primary platinum refractory or resistant (< 3 months) *TP53* mutated EOC and a promising ORR of 43% was observed supporting the synergistic activity of these two agents [46]. Two phase II randomized trials (NCT01164995, NCT02151292) have further explored the role of the Wee1 inhibitor in combination with chemotherapy showing a trend in increase of median PFS when adavosertib was combined to carboplatin and paclitaxel in EOC with *TP53* loss of function mutations (9.9 vs 8 months, HR

Fig. 1. Cell cycle checkpoints and main inhibitors under development in ovarian cancer.



0.55) [47] and to gemcitabine in platinum-resistant recurrent EOC (4.6 vs 3 months, HR 0.56) [48]. Further investigations are ongoing to explore the safety and activity of combining adavosertib with olaparib (NCT04197713, NCT03579316). The definition of the optimal schedule of administration to improve tolerability and the identification of predictive biomarkers is warranted.

CHK inhibitors

The activity of the CHK1 inhibitor prexasertib was investigated in an open-label phase II study in patients with *BRCA* wild-type high grade EOC. Twenty-eight patients were enrolled and the majority of them had platinum-resistant or refractory disease. Of the 24 evaluable patients, 8 (33%) had a partial response. Analysis of baseline tumor samples identified *CCNE* overexpression in two-thirds of patients with clinical benefit from prexasertib, supporting the role of *CCNE* in replication stress [49]. A larger multicenter phase II trial (NCT03414047) of single agent prexasertib in patients with platinum-resistant or refractory recurrent EOC is ongoing and might give a further insight into the activity of this agent.

Conclusions

The introduction of PARPi in clinical practice has reshaped the treatment of women with EOC and significantly improved their prognosis, particularly in the *BRCA* mutated and HRD populations. Despite this important advancement, a proportion of patients does not benefit from treatment with PARPi due to primary resistance and the majority of women will inevitably develop resistance following initial response. Moreover, some HGSOE do not harbour HRD and PARPi are less effective in this specific population. The scientific community is actively investigating the biological mechanisms underlying PARPi resistance to develop new therapeutic strategies and to increase the sensitivity of HRp tumors to these agents. New drugs and new combinations are under investigation with the main challenge being the overlapping toxicities and the need to identify predictive biomarkers for an adequate patients selection.

References

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646-674, 2011.
- Cancer Genome Atlas Research N. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 474: 609-615, 2011.
- Iglehart JD, Silver DP. Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development. *N Engl J Med* 361: 189-191, 2009.
- Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov* 5: 1137-1154, 2015.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 379: 2495-2505, 2018.
- Gonzalez-Martin A, Pothuri B, Vergote I, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381: 2391-2402, 2019.
- Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381: 2416-2428, 2019.
- Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381: 2403-2415, 2019.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by *BRCA* status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 15: 852-861, 2014.
- Andres Poveda AF, Jonathan A. Ledermann, Rebecca Asher, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA* mutation. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 6002).
- Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a *BRCA1/2* mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1274-1284, 2017.
- Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390: 1949-1961, 2017.
- Swisher EM, Lin KK, Oza AM, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18: 75-87, 2017.
- Penson RT, Valencia RV, Cibula D, et al. Olaparib Versus Non-platinum Chemotherapy in Patients With Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer and a Germline *BRCA1/2* Mutation (SOLO3): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 38: 1164-1174, 2020.
- Moore KN, Secord AA, Geller MA, et al. Niraparib monotherapy for late-line treatment of ovarian cancer (QUADRA): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 20: 636-648, 2019.
- Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med* 366: 1382-1392, 2012.
- Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375: 2154-2164, 2016.
- Pilie PG, Gay CM, Byers LA, et al. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond *BRCA*-Mutant Cancers. *Clin Cancer Res* 25: 3759-3771, 2019.
- Pilie PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 16: 81-104, 2019.
- Lin KK, Harrell MI, Oza AM, et al. *BRCA* Reversion Mutations in Circulating Tumor DNA Predict Primary and Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. *Cancer Discov* 9: 210-219, 2019.
- Lheureux S, Bruce JP, Burnier JV, et al. Somatic *BRCA1/2* Recovery as a Resistance Mechanism After Exceptional Response to Poly (ADP-ribose) Polymerase Inhibition. *J Clin Oncol* 35: 1240-1249, 2017.

22. Kondrashova O, Nguyen M, Shield-Artin K, et al. Secondary Somatic Mutations Restoring RAD51C and RAD51D Associated with Acquired Resistance to the PARP Inhibitor Rucaparib in High-Grade Ovarian Carcinoma. *Cancer Discov* 7: 984-998, 2017.
23. Haynes B, Murai J, Lee JM. Restored replication fork stabilization, a mechanism of PARP inhibitor resistance, can be overcome by cell cycle checkpoint inhibition. *Cancer Treat Rev* 71: 1-7, 2018.
24. Pettitt SJ, Krastev DB, Brandsma I, et al. Genome-wide and high-density CRISPR-Cas9 screens identify point mutations in PARP1 causing PARP inhibitor resistance. *Nat Commun* 9: 1849, 2018.
25. Christie EL, Pattnaik S, Beach J, et al. Multiple ABCB1 transcriptional fusions in drug resistant high-grade serous ovarian and breast cancer. *Nat Commun* 10: 1295, 2019.
26. Nakayama N, Nakayama K, Shamima Y, et al. Gene amplification CCNE1 is related to poor survival and potential therapeutic target in ovarian cancer. *Cancer* 116: 2621-2634, 2010.
27. Cardnell RJ, Feng Y, Diao L, et al. Proteomic markers of DNA repair and PI3K pathway activation predict response to the PARP inhibitor BMN 673 in small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 19: 6322-6328, 2013.
28. Sun C, Fang Y, Yin J, et al. Rational combination therapy with PARP and MEK inhibitors capitalizes on therapeutic liabilities in RAS mutant cancers. *Sci Transl Med* 9: eaa15148, 2017.
29. Kaplan AR, Gueble SE, Liu Y, et al. Cediranib suppresses homology-directed DNA repair through down-regulation of BRCA1/2 and RAD51. *Sci Transl Med* 11: 2019. doi:10.1126/scitranslmed.aav4508.
30. Mirza MR, Avall Lundqvist E, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 20: 1409-1419, 2019.
31. Liu JF, Barry WT, Birrer M, et al. Overall survival and updated progression-free survival outcomes in a randomized phase II study of combination cediranib and olaparib versus olaparib in relapsed platinum-sensitive ovarian cancer. *Ann Oncol* 30: 551-557, 2019.
32. J Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. A phase III study comparing single-agent olaparib or the combination of cediranib and olaparib to standard platinum-based chemotherapy in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 6003).
33. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin AD, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: results from the phase II KEY-NOTE-100 study. *Ann Oncol* 30: 1080-1087, 2019.
34. Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, et al. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget* 7: 13587-13598, 2016.
35. Jiao S, Xia W, Yamaguchi H, et al. PARP Inhibitor Upregulates PD-L1 Expression and Enhances Cancer-Associated Immunosuppression. *Clin Cancer Res* 23: 3711-3720, 2017.
36. Sen T, Rodriguez BL, Chen L, et al. Targeting DNA Damage Response Promotes Antitumor Immunity through STING-Mediated T-cell Activation in Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 9: 646-661, 2019.
37. Konstantinopoulos PA, Waggoner S, Vidal GA, et al. Single-Arm Phases 1 and 2 Trial of Niraparib in Combination With Pembrolizumab in Patients With Recurrent Platinum-Resistant Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 5: 1141-1149, 2019.
38. Ibrahim YH, Garcia-Garcia C, Serra V, et al. PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition. *Cancer Discov* 2: 1036-1047, 2012.
39. Konstantinopoulos PA, Barry WT, Birrer M, et al. Olaparib and alpha-specific PI3K inhibitor alpelisib for patients with epithelial ovarian cancer: a dose-escalation and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol* 20: 570-580, 2019.
40. O'Connor MJ. Targeting the DNA Damage Response in Cancer. *Mol Cell* 60: 547-560, 2015.
41. Blackford AN, Jackson SP. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell* 66: 801-817, 2017.
42. Yazinski SA, Comaills V, Buisson R, et al. ATR inhibition disrupts rewired homologous recombination and fork protection pathways in PARP inhibitor-resistant BRCA-deficient cancer cells. *Genes Dev* 31: 318-332, 2017.
43. Wengner AM, Siemeister G, Lucking U, et al. The Novel ATR Inhibitor BAY 1895344 Is Efficacious as Monotherapy and Combined with DNA Damage-Inducing or Repair-Compromising Therapies in Preclinical Cancer Models. *Mol Cancer Ther* 19: 26-38, 2020.
44. Konstantinopoulos PA, Cheng SC, Wahner Hendrickson AE, et al. Berzosertib plus gemcitabine versus gemcitabine alone in platinum-resistant high-grade serous ovarian cancer: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21: 957-968, 2020.
45. De Bono JS, Tan DSP, Caldwell R, et al. First-in-human trial of the oral ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR) inhibitor BAY 1895344 in patients (pts) with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 37, 2019 (suppl; abstr 3007).
46. Leijen S, van Geel RM, Sonke GS, et al. Phase II Study of WEE1 Inhibitor AZD1775 Plus Carboplatin in Patients With TP53-Mutated Ovarian Cancer Refractory or Resistant to First-Line Therapy Within 3 Months. *J Clin Oncol* 34: 4354-4361, 2016.
47. Oza AM, Estevez-Diz MDP, Grischke EM, et al. A biomarker-enriched, randomized Phase II trial of adavosertib (AZD1775) plus paclitaxel and carboplatin for women with platinum-sensitive TP53-mutant ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2020;clin-cancer.0219.2020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-0219. Online ahead of print.
48. Lheureux S, Cabanero M, Cristea MC, et al. A randomized double-blind placebo-controlled phase II trial comparing gemcitabine monotherapy to gemcitabine in combination with adavosertib in women with recurrent, platinum resistant epithelial ovarian cancer: a trial of the Princess Margaret, California, Chicago and Mayo Phase II Consortia. *J Clin Oncol* 2019;37 (suppl; abstr 5518).
49. Lee JM, Nair J, Zimmer A, et al. Prexasertib, a cell cycle checkpoint kinase 1 and 2 inhibitor, in BRCA wild-type recurrent high-grade serous ovarian cancer: a first-in-class proof-of-concept phase 2 study. *Lancet Oncol* 19: 207-215, 2018.

Correspondence:

Ilaria Colombo, MD
 New Drugs Development Unit
 Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
 CH-6500 Bellinzona
 Switzerland
 ilaria.colombo@eoc.ch

Novelties in endometrial cancer: toward the precision medicine era

Ilaria Betella^{1*}, Francesco Multinu^{1*}, Nicoletta Colombo^{1,2}

¹ Division of Gynecologic Oncology, IEO, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy

² University of Milan-Bicocca, Milan, Italy

* Joint first authors with equal contributions

Background

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecologic cancer, with 382,069 new cases and 89,929 cancer-related deaths estimated worldwide in 2018 [1]. Although in the majority of patients the disease will present at an early stage (confined to the uterus) and has an excellent prognosis (5-year overall survival 90%), approximately 17% of patients will present with extrauterine disease, including 10% of patients with lymph node metastasis [2, 3]. Current guidelines for the treatment of apparent early-stage EC recommend total hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, peritoneal cytology, and a comprehensive surgical staging [4, 5]. However, the role of surgical staging is controversial, and the use of sentinel lymph node (SLN) mapping is gaining credibility among practitioners [6].

Similarly, another area of uncertainty in EC treatment is represented by the postoperative adjuvant treatment, especially in patients with early-stage high-risk disease for which conflicting results have been reported. In fact, although external beam radiotherapy (EBRT) is recommended in patients with high-intermediate-risk or high-risk early-stage EC, EBRT does not affect distant recurrence and overall survival (OS). In the attempt to reduce distant recurrence and improve OS, recent studies investigated the effect of chemotherapy as alternative adjuvant treatment or in combination with EBRT [7, 8, 9].

However, despite the use of adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy, the current risk stratification system based on histology alone has been demonstrated highly inaccurate in identifying patients at risk of recurrence and with poor prognostic predictability. This has promoted the progress of a new field of research focusing on the molecular aspect of EC, with the ultimate goal of improving oncologic outcomes.

In this review, we will discuss some of the major areas of uncertainty in EC including the role of sentinel lymph node in the surgical staging of EC, the role of adjuvant treatment, and the prognostic and clinical implications of the novel classification of EC in four molecular subtypes derived from The Cancer Genome Atlas (TCGA) [10].

Surgical staging and role of sentinel lymph node mapping

Because of the lack of standardized tests able to accurately identify lymphatic dissemination preoperatively, surgical staging represents the standard of care for patients with EC. It can be performed by laparotomy or minimally invasive surgery (laparoscopy and robotic surgery), with similar oncologic outcomes [11]. While the diagnostic and prognostic role of surgical staging is unquestioned, the therapeutic role is one of the most debated issue in gynecologic oncology. This is mainly due to the results of two seminal randomized controlled trials failing to demonstrate a survival benefit associated with lymphadenectomy [12, 13]. In the search for the optimal staging approach to reduce morbidity associated with systematic lymphadenectomy, SLN mapping revolutionized EC staging and has gained acceptance among gynecologists [6]. Most importantly, it has recently been included in both the ESGO-ESTRO-ESP guidelines [4] and in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [14] as an acceptable alternative for EC staging, replacing a systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in many institutions. In support of its use there are several prospective and retrospective studies demonstrating that SLN is safe, feasible, and accurate in identifying patients with lymph node metastasis with a low false negative rate (<5%) and high negative predictive values (>95%) [15, 16].

Among the different proposed techniques for SLN mapping, the use of cervical injection of indocyanine green (ICG) with infrared imaging is considered the preferable technique [17]. Other key components of SLN algorithm [18], which has been developed by Abu Rustum and colleagues at the Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), are the following: a) ultrastaging by immunohistochemistry of lymph nodes that are negative at routine pathologic examination with hematoxylin and eosin staining, consisting on the assessment for the presence of low-volume metastasis including micrometastasis (tumor clusters 0.2–2.0 mm) and isolated tumor cells (single tumor cells or tumor clusters ≤0.2 mm) [5]; b) side-specific lymphadenectomy in case of no SLN detection or

monolateral detection, especially in high-intermediate or high risk patients [18].

Nevertheless, as with many other innovations in medicine, despite the extensive literature in support of SLN mapping, areas of uncertainties and criticism still exist. Among them, SLN with cervical dye injection has been criticized because the paraaortic mapping may be inadequate and there is a potential risk of missing patients with isolated paraaortic dissemination [19], accounting for 1% to 5% of EC patients undergoing systematic lymphadenectomy [20, 21]. In response to this, a study from Mayo Clinic demonstrated that SLN mapping with ultrastaging may decrease the prevalence of isolated paraaortic dissemination by identifying occult low-volume pelvic metastasis that would otherwise be missed by routine evaluations [22]. Although the risk of isolated paraaortic metastasis exists and should be taken into account in the shared decision-making process between physician and patient, these results further support the use of SLN mapping with cervical dye injection.

Another area of uncertainty is represented by the needs of further pelvic and paraaortic lymphadenectomy in patients with positive SLN. In regards to this issue, a recent collaborative study compared survival outcomes in patients with non-bulky FIGO stage IIIC EC between a historical cohort from Mayo Clinic receiving a systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy and a more contemporary cohort at MSKCC receiving SLN mapping alone. Interestingly, the authors reported no significant survival difference between the two staging approaches, suggesting that the use of SLN does not compromise oncologic outcomes of patients with nonbulky positive lymph nodes, despite a possible increase in para-aortic recurrences in the SLN group [23].

Role of adjuvant therapy

Based on clinicopathological features, including age, histotypes, FIGO stage, myometrial invasion (MI), tumor grading and lymphovascular space invasion (LVSI), early stage EC has been divided in risk categories, not only harboring prognostic value, but also guiding adjuvant treatment indications [4]. The correct management for each of these four categories, defined as low risk, intermediate risk, high-intermediate risk and high risk, has been investigated in multiple randomized clinical trials over the last decades.

In 2000, the results of PORTEC-1 trial, comparing surgery plus adjuvant EBRT versus surgery alone in stage I EC with low-risk (grade 1 with MI $\geq 50\%$, grade 2 with any invasion, or grade 3 with MI $< 50\%$), demonstrated no improvement in OS adding EBRT to surgery. Although postoperative EBRT demonstrated efficacy in reducing 5-year locoregional recurrence rates, the similar OS rates and the increased complications in the EBRT arm led the authors to conclude that the use of adjuvant EBRT is not recommended in low-risk EC [24].

The intermediate-risk EC (stage I with any degree of MI or stage II occult) has been investigated in the GOG-99 trial, which evaluated whether EBRT improved survival outcomes by comparing EBRT to follow-up. The authors concluded that adjuvant EBRT should be limited to the subgroup with high-intermediate risk (grade 2-3 with LVSI and MI $\geq 66\%$; age 50 or greater with any two risk factors listed above; or age of at least 70 with any risk factor listed above) because EBRT improved the disease control by reducing pelvic and vaginal recurrences, although did not affect OS [25]. The PORTEC-2 trial compared vaginal brachytherapy (VBT) and EBRT in patients with stage I or IIA EC randomly assigned to one of the treatment groups. The estimated 5-year locoregional recurrence rates were not significantly different in the two arms as well as rates of distant relapses. Since both, disease-free survival and OS showed no differences, but grade 1-2 gastrointestinal toxicity was significantly more likely in the EBRT group, the investigators concluded that VBT is not inferior to EBRT in controlling vaginal relapse and should be the adjuvant treatment of choice for patients with high-intermediate risk EC [26].

Since VBT and EBRT in the previously conducted studies were not able to control distant recurrence, recent trials investigated the role of chemotherapy (CT) in the high risk early-stage population. GOG-249 compared VBT followed by platinum-based CT versus EBRT in high-intermediate (GOG-99 study criteria) and high risk (serous and clear cell, stage II) EC. Similar progression-free survival and OS were observed, thus leading the authors to suggest pelvic EBRT as the appropriate treatment for this patient population [8]. However, the inclusion of patients with either grade 1 or MI $< 50\%$ and the administration of only 3 cycles of chemotherapy may have obscured the potential benefit of chemotherapy in this subgroup.

To evaluate the role of combined adjuvant chemotherapy and radiotherapy (CTRT) in high risk EC (stage I endometrioid grade 3 with MI $\geq 50\%$ or LVSI, or both, stage II, stage III, stage I to III with serous or clear cell histology), the PORTEC-3 compared CTRT (consisting of two cycles of cisplatin 50 mg/m² given during radiotherapy, followed by four cycles of carboplatin AUC5 and paclitaxel 175 mg/m²) with pelvic EBRT. At median follow-up of 6 years, CTRT significantly improved both OS (adjusted hazard ratio [HR] 0.70 [95% CI 0.51–0.97], $p=0.034$) and failure-free survival (HR 0.70 [0.52–0.94], $p=0.016$). Interestingly, in a post-hoc exploratory analysis stratified by disease stage, the greatest benefit was found in patients with stage III or serous histotype. The investigators concluded that adjuvant CTRT is recommended as the new standard of care in patients with stage III endometrioid or serous, while the minimal benefit observed in stage I–II does not justify the increased frequency of adverse events, impaired quality of life, and longer treatment duration associated with CTRT [7].

In the locally advanced setting, the GOG-258 study tested whether adding EBRT to CT improved the outcomes. In total, 707 patients with stage III and IVA who received 6 cycles of platinum-based chemotherapy were randomly assigned to following EBRT treatment (CT+EBRT arm) or follow up (CT arm). At 5 years, the relapse-free rate was 59% in the CT+EBRT arm and 58% in the CT alone arm ($p=0.20$). GOG-258 led to the conclusion that adding EBRT to CT was not associated with longer relapse-free survival than CT alone in patients with stage III or IVA EC [9].

Molecular classification and clinical implications

Until recently, ECs have been classified based on a dualistic model: while type I ECs are mostly endometrioid histotypes, associated with obesity and characterized by good prognosis and positivity for hormone receptors, type II tumors are predominantly serous carcinomas, non-correlated with obesity and having poor prognosis [27]. Since the adjuvant treatment is differently modulated according to EC subtype, a proper classification is crucial for choosing the appropriate treatment. Even though the dualistic model was a brilliant proposal which was useful for classifying EC for decades, it is quite rudimentary and inaccurate in predicting risk of recurrent or metastatic disease. For this reason, molecular biomarkers, such as hormone receptor expression, Wnt-pathway and PI3K/AKT/mTOR pathway disfunctions or TP53 mutations, have been objects of studies for years in the attempt to overcome the limitations of the dualistic model.

The publication in 2013 of the «Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma» by The Cancer Genome Atlas (TCGA) research network revolutionized the classification of EC [10]. According to this classification, based on extensive genomic and proteomic analyses, there are four different molecular categories of EC. The ultramutated group is identified by pathogenic mutation of polymerase epsilon exonuclease (POLE) and accounts for 7% of EC having good prognosis. The hallmark of the hypermutated group, accounting for 28% of EC, is the microsatellite instability (MSI). The group showing low copy number alterations is defined for the absence of specific molecular features determining the other subtypes and represents 39% of EC. The last two groups have less favorable outcome than the ultramutated group. Lastly, the serous-like group is determined by high copy number alterations and frequent mutations of TP53. It includes 26% of EC having poor prognosis and generally belonging to previous called type II EC. Afterwards, the Proactive Molecular Risk classifier for Endometrial Carcinomas (ProMiSe) [28, 29] and the TransPORTEC [30] proposed surrogate markers in order to reproduce the TCGA model and bring it into clinical practice. By sequencing POLE and immunohistochemically evaluating p53 and the proteins of mismatch repair (MMR, which is a validated surrogate for MSI evaluation),

the two studies accurately reproduced the 4-subtypes TCGA classification and demonstrated the prognostic value of this molecular approach.

Subsequently, the molecular classification has been applied to past clinical trials, with the purpose of evaluating the efficacy of treatments in different molecular subtypes. The reanalysis of PORTEC-1 and 2 according to molecular classification revealed that high-grade tumors, showing histologically aggressive aspects but harboring a mutation in POLE, had lower risk of recurrence and better prognosis than other ECs with similar pathological features. This finding suggests that in this group of patients adjuvant treatment may represent an overtreatment [31]. On the opposite side, histopathologically similar EC with p53 mutation has worse prognosis and may benefit from the more aggressive treatment as for serous cancer. Indeed, p53 dysfunctions seem to be critical for causing genomic instability and, consequentially, determining rapid tumor progression and invasion.

The evaluation of MMR, recommended by the Manchester International Consensus Group in all ECs as a screening for the Lynch syndrome [32], represents also a prognostic factor. Previous studies demonstrated that MMR predicts efficacy of radiation and immunotherapy. A retrospective analysis of MMR-deficient (MMRd) vs MMR-proficient (MMRp) high grade stage IB and II endometrioid EC conducted to the finding that adjuvant radiotherapy is beneficial in MMRd EC, but it may be an overtreatment in MMRp EC since radiotherapy did not seem to improve disease-free survival in this subtype of EC [33]. Moreover, the high mutational burden and the rich immune infiltrate of MMRd EC have also suggested the employment of immune checkpoint inhibitors in this subtype [34]. Exciting preliminary data with immune check point inhibitors have led in 2017 to the Food and Drug Administration (FDA) approval of Pembrolizumab in all solid MMRd tumors [35, 36].

Taken together, these results suggest that molecular profile should be obtained early in the disease course for tailoring EC treatment since the adjuvant setting. Currently, a randomized multicenter phase III clinical trial is evaluating the application of the molecular analysis in the decision process (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT0346967) [37]. The novelties in surgery, adjuvant treatment and the integration of molecular classification with clinicopathologic risk factors hold promise for fostering the precision medicine in EC, avoiding both under and overtreatments.

References:

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global 432 cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality 433 worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68: 394-424, 2018.
2. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri: FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 95 (Suppl1): S105-S143, 2006.

3. AlHilli MM, Mariani A. The role of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol* 18: 193-199, 2013.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 27: 16-41, 2016.
5. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer* 23: 964-970, 2013.
6. Casarin J, Multinu F, Abu-Rustum N, et al. Factors influencing the adoption of the sentinel lymph node technique for endometrial cancer staging: an international survey of gynecologic oncologists. *Int J Gynecol Cancer* 29: 60-67, 2019.
7. de Boer SM, Powell ME, Mileskin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 295-309, 2018.
8. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, et al. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol* 37: 1810-1818, 2019.
9. Matei D, Filiaci V, Randall ME, et al. Adjuvant Chemotherapy plus Radiation for Locally Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 380: 2317-2326, 2018.
10. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 497: 67-73, 2013.
11. Janda M, Gebiski V, Davies LC, et al. Effect of total laparoscopic hysterectomy vs total abdominal hysterectomy on disease free survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 317: 1224-1233, 2017.
12. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, et al., ASTEC Study Group. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet* 373: 125-136, 2009.
13. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J. Natl Cancer Inst* 100: 1707-1716, 2008.
14. Koh WJ, Abu-Rustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Cancer Netw* 16: 170-199, 2018.
15. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol* 18: 384-392, 2017.
16. Bodurtha Smith AJ, Fader AN, Tanner EJ. Sentinel lymph node assessment in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 216: 459-476 (e10), 2017.
17. Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near-infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non-inferiority trial (2018) *Lancet Oncol* 19: 1394-1403, 2018. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
18. Abu-Rustum NR. Sentinel lymph node mapping for endometrial cancer: a modern approach to surgical staging. *J Natl Compr Canc Netw* 12: 288-297, 2014.
19. Frumovitz M, Coleman RC, Soliman PT, et al. A case for caution in the pursuit of the sentinel node in women with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 132: 275-279, 2014.
20. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 132: 38-43, 2014.
21. Abu-Rustum NR, Gomez JD, Alektiar KM, et al. The incidence of isolated paraaortic nodal metastasis in surgically staged endometrial cancer patients with negative pelvic lymph nodes. *Gynecol Oncol* 115: 236-238, 2009.
22. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 154: 60-64, 2019. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.05.008.
23. Multinu F, Ducie JA, Zahl Eriksson AG, et al. Role of lymphadenectomy in endometrial cancer with nonbulky lymph node metastasis: Comparison of comprehensive surgical staging and sentinel lymph node algorithm. *Gynecol Oncol* 155: 177-185, 2019. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.011.
24. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicenter randomised trial. *Lancet* 355: 1404-1411, 2000.
25. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 92: 744-751, 2004.
26. Nout RA, Smit VTHBM, Putter H, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 375: 816-823, 2010.
27. Lax SF & Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81: 228-232, 1997.
28. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 123: 802-813, 2017.
29. Kommoss S, McConechy MK, Kommoss F, et al. Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Ann Oncol* 29: 1180-1188, 2018.
30. Stelloo E, Bosse T, Nout RA, et al. Refining prognosis and identifying targetable pathways for high-risk endometrial cancer; a TransPORTEC initiative. *Mod Pathol* 28: 836-844, 2015.
31. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved risk assessment by integrating molecular and clinicopathological factors in early-stage endometrial cancer combined analysis of the PORTEC cohorts. *Clin Cancer Res* 22: 4215-4224, 2016.
32. Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ, et al. The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med* 21: 2390-2400, 2019.
33. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Prinsen F, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 154: 124-130, 2019.
34. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget* 9: 5652-5664, 2018.
35. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 372: 2509-2520, 2015.
36. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-413, 2017.
37. Wortman BG, Bosse T, Nout RA, et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol* 151: 69-75, 2018.

Correspondence:

Prof. Nicoletta Colombo, MD
 Director Gynecologic Cancer Medical Treatments
 European Institute of Oncology
 I-20141 Milan, nicolelta.colombo@ieo.it

Recent achievements of ENGOT (European Network for Gynecological Oncological Trial groups)

Antonio González-Martín¹, Laura Farrelly², Eva Beranova³, Zuzana Seps³ and Mansoor Raza Mirza⁴

¹ ENGOT Physician Chair, GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) and Medical Oncology Department, Clínica Universidad de Navarra, Madrid, Spain

² ENGOT Operational Chair, Cancer Research UK and UCL Cancer Trials Centre, London, UK

³ ENGOT Secretariat

⁴ ENGOT Physician Chair elected, Nordic Society of Gynecological Oncology (NSGO) and Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark

What is ENGOT?

The European Network for Gynecological Oncological Trial groups (ENGOT) is a research network of the European Society of Gynecological Oncology (ESGO) and was founded in Berlin in October 2007. ENGOT is a network of national and regional cooperative groups, that coordinates and promotes clinical trials within Europe for patients with gynecological cancer. This coordination is particularly relevant for academic clinical trials, translational research, research on rare diseases, and for clinical trials sponsored by the industry to perform multinational studies in Europe.

Currently, ENGOT consists of 21 groups from 25 countries: AGO Austria, AGO Germany, BGOG Belgium, CTI Cancer Trials Ireland, CEEGOG - Czech Republic, Slovakia, Poland, Slovenia, Hungary, Ukraine and Georgia, DGOG Netherlands, EORTC GCG Belgium, GEICO Spain, GINECO France, HECOG Greece, ISGO Israel, MANGO Italy, MITO Italy, NCRI UK, NOGGO Germany, NSGO-CTU Denmark, Norway, Sweden, Finland, Estonia and Lithuania, PGOG Poland, SAKK Switzerland, SGCTG UK, Swiss-GO Switzerland, TRSGO Turkey.

The ENGOT group's primary objective is to bring the more advanced treatment to gynecological cancer patients through the best science and enable every patient in every European country to access a clinical trial. ENGOT is a platform that guarantees that the European spirit and culture is incorporated into the medical progress in gynecological oncology, and that all European patients and countries can participate in an active way in clinical research and progress.

So far, ENGOT has 84 clinical trials registered in 6 categories – ovarian cancer, endometrial cancer, cervical cancer, vulvar cancer, translational research and gynecological cancer (dedicated to basket trials). The trials can be performed following one of the 4 ENGOT models: A (49 trials), B (5 trials), C (29 trials) and D (1 trial). The models are clearly explained in the ENGOT Roadmap [1-2] and are primarily based upon which organization is the regulatory sponsor and where the data base is located. The majority of clinical trials performed via ENGOT are randomized Phase III

trials, which have led to drug approvals and change of standard of care in gynecological malignancies. Important advances in ovarian cancer surgery, such as the role of lymphadenectomy or secondary cytoreductive surgery, as well as the incorporation of PARP inhibitors in ovarian cancer both in the first line and the recurrent setting, are the most remarkable achievements [3-8].

ENGOT active initiatives

At the strategic meeting in 2013 the ENGOT strategic group decided to initiate 3 different working groups: Early Drug Development, Rare Tumours and Translational Research.

The Early Drug Development Group works on the development of a network of centres and investigators within ENGOT to deliver early phase clinical trials with strong scientific rationale. This group aims to develop novel trial designs that allow efficient assessment of new compounds, making possible at the same time to investigate rare histological and molecular subtypes. The group offers pharmaceutical companies an efficient structure and academic expertise for accelerated clinical development of their compounds in their pipeline and deliver the most promising new compounds and therapeutic approaches to women with gynecological cancer. Thus model D has been recently incorporated for the development of new types of clinical trial design such as umbrella or basket trials in which different drugs from different companies are tested in multiple arms as single agents or in drug combinations, and for biomarker/pathway driven trials in different tumour types with different drugs from various companies tested over time within an adaptive model. This new model, recently published, allows the multi-pharma cooperation with multiple academic groups within ENGOT and also the potential cooperation with other groups outside ENGOT [9].

The Rare Tumour Group focuses on acceleration of the development of new therapies derived from a solid scientific rationale for women with rare gynecological cancer through European collaboration. The group uses the multidisciplinary expertise available within ENGOT to develop trials

covering an area of clear unmet need. The main strength of the group is the solid scientific rationale included in these initiatives, as well as the strong collaboration with the translational group, and the biobanking activities.

To establish the largest and most validated European Biobank for all gynecological malignancies with high quality samples that are fully clinical annotated is one of the objectives of the Translational Research Group. Samples are collected within clinical trials, but also within routine clinical practice in centres of excellence. This working group uses the multidisciplinary expertise available within ENGOT to discover new targets and new biomarkers that will predict response to drugs and targeted therapies and the multi-faceted ENGOT network to shorten the path from bench to bedside, aiming at a quick translation of basic research results into the clinical setting.

From the operational perspective, the ENGOT Bylaws and Roadmap were reviewed in the last year and were updated after discussion in the strategic group. We have worked hard to raise awareness about ENGOT with new potential pharma industry partners. For this purpose, a «letter to pharma» including information on working with ENGOT was prepared with the aim of sharing it with companies that are not familiar with ENGOT.

Finally, we are working on the education of future leaders. With this purpose, ENGOT runs the Gynecological Cancer Academy (GCA), an educative program aiming to nurture and develop the next generation of leaders to ensure continuity and transfer of knowledge and experience within the clinical trial community. The GCA training modules comprise of 1.5-day workshops delivered once or twice a year in different countries within the ENGOT region. They cover a range of topics that are critical to effective clinical trial design, collaboration, implementation, conduct and analysis within the ENGOT framework. The GCA is designed for experienced investigators who are not yet fully in a position to lead cooperative groups but have the potential to adopt this role in the future. Candidate participants are nominated by the ENGOT member groups, and approximately 30 participants are selected.

ENGOT external collaboration

ENGOT also has fruitful and close collaborations with external groups. One the most important is with the GOG-Foundation, allowing the coordinated development of trials in both groups that are probably the most relevant in the field. This collaboration is structured through an ENGOT-GOG Liaison Committee that has regular teleconferences and meetings, where new concepts and trials are discussed allowing the harmonized implication of the groups in the new projects. As a result of this cooperation, both groups published together a paper summarizing the requirements for trials with industry partners [10].

Finally, last year we started a clinical trial project in cooperation with the European Network of Gynecological Cancer Advocacy Groups (ENGAGe) to get patient representatives involved in the design and implementation of clinical trials. The project started with a webinar for patients held in autumn 2019 and a seminar for patients at the State of the Art Conference in Copenhagen 2020 is planned.

References

1. Vergote I, Elser G, Votan B, et al., member trial groups of the European Network of Gynaecological Trial groups (ENGOT). Roadmap for the European Network of Gynaecological Trial groups (ENGOT) Trials. *Int J Gynecol Cancer* 23: 1339-1343, 2013. doi: 10.1097/IGC.0b013e31829b87da.
2. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al., member trial groups of the European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT). European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups' Requirements for Trials Between Academic Groups and Industry Partners--First Update 2015. *Int J Gynecol Cancer* 25: 1328-1330, 2015. doi: 10.1097/IGC.0000000000000478.
3. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. A Randomized Trial of Lymphadenectomy in Patients with Advanced Ovarian Neoplasms. *N Engl J Med* 380: 822-832, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1808424.
4. du Bois A, Sehouli J, Vergote I, et al. Randomized phase III study to evaluate the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: Final analysis of AGO DESKTOP III/ENGOT-ov20. *J Clin Oncol* 38 (15_suppl): 6000-6000, 2020. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6000.
5. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al.; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 375: 2154-2164, 2016. doi: 10.1056/NEJMoa1611310. Epub 2016 Oct 7.
6. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al.; SOLO2/ENGOT-Ov21 investigators. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1274-1284, 2017. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30469-2.
7. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al.; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381: 2391-2402, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1910962. Epub 2019 Sep 28.
8. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al.; PAOLA-1 Investigators. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 381: 2416-2428, 2019. doi: 10.1056/NEJMoa1911361.
9. Concin N, Ray-Coquard I, Glasspool RM, et al. European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups' requirements for trials between academic groups and industry partners - a new Model D for drug and medical device development. *Int J Gynecol Cancer* 30: 730-734, 2020. doi: 10.1136/ijgc-2020-001464. Epub 2020 May 12.
10. Vergote I, Coleman RL, Pignata S, et al.; European Network of Gynaecological Oncological Trial Groups (ENGOT) and The GOG Foundation, Inc. Joint ENGOT and GOG Foundation requirements for trials with industry partners. *Int J Gynecol Cancer* 29: 1094-1097, 2019. doi: 10.1136/ijgc-2019-000441. Epub 2019 Jul 18.

Correspondence:

Dr. Antonio González Martín
Co-Director, Department of Medical Oncology
University Clinic of Navarra
E-28027 Madrid, agonzalezma@unav.es

Fragen und Reflexionen zu Corona Ein Erlebnisbericht aus nächster Nähe

Maya Monteverde

Ich bin gesund – normalerweise –, deshalb hätte ich nie gedacht, dass mich dieser Virus so sehr ausser Gefecht setzen könnte. Nun bin ich seit einer Woche «positiv», nachdem ich vor vier Wochen erstmals «negativ» getestet worden bin. Immer noch habe ich diese Mühe mit Atmen, immer noch dieses Gefühl eines Fremdkörpers in meiner Lunge, diese schwere Müdigkeit, diese Mühe, mich zu konzentrieren, Herpes simplex an den Lippen und an einem Auge.

Die Wahrnehmung verändert sich

Wahrscheinlich gehöre ich zu denjenigen Menschen, die diese Pandemie lange nicht wirklich ernst genug genommen haben. Ich war überzeugt, dass nur diejenigen Menschen an Corona versterben würden, welche schon vorher schwer erkrankt waren, sprich, sich bereits in einer palliativen Krankheitssituation befunden haben. Deshalb hat mir der Virus keine Angst gemacht, ich gehörte ja nicht zu einer Risikogruppe.

Doch dann kam der Virus zuerst in Italien, danach im Tessin an und die Wahrnehmung der Realität veränderte sich. Zahlen, Nummern begannen in die Höhe zu schiessen, Neuansteckungen, Todesfälle, social distancing, Lockdown, die Welt hat sich innerhalb weniger Wochen verändert. Plötzlich kenne ich jemanden, der jemanden kennt, der positiv ist, fast gestorben ist, wieder geheilt ist, gestorben ist. Plötzlich bin ich selbst eine Nummer, eine von 53 Neuansteckungen jenes Tages.

Ungewissheit und viele Fragen

Bekomme ich den Virus unter Kontrolle? Gewiss, denn ich gehöre ja zu keiner Risikogruppe. Aber werde ich unter Folgeschäden leiden? Wir Angesteckten – wie lange werden wir resistent bleiben? Unter welchen Folgeproblemen werden wir leiden? Wie kann sich unser Immunsystem nach der Covid-Infektion verändern? Wird unsere Gesellschaft das Virus unter Kontrolle bekommen? Wenn ja, wann und wie? Welches werden die wirtschaftlichen und persönlichen Schäden sein? Was geschieht, wenn die Lockdown-Massnahmen wieder gelockert werden? Erneutes exponentielles Ansteigen

der Neuinfektionen und Todesfälle? Wer sind die Patientinnen und Patienten, welche am Covid-19 versterben? Wer sind eigentlich die Risikogruppen? Weshalb ist in einigen Ländern die Mortalitätsrate so viel höher als in anderen? Weshalb ist sie im Tessin so viel höher als in der übrigen Schweiz? Was geschieht mit unseren onkologischen Patienten, welche schon ohnehin eine reduzierte Immunabwehr haben, sei es auf Grund der Therapien, sei es auf Grund der onkologischen Grunderkrankungen? Wie können sie vor Ansteckungen geschützt werden? Dürfen sie zurzeit behandelt werden? Unter welchen Voraussetzungen? Welches Risiko ist höher: das der «Nicht-Behandlung» oder dasjenige der Behandlung? Welche Symptome und Probleme ruft eine Corona-Infektion hervor? Wieviel darf ein Lebensjahr kosten? Wieso sterben Männer häufiger am Virus als Frauen? Wie wird sich die Telemedizin auf unser Gesundheitssystem auswirken? Wie geschieht «Abschied nehmen» in Zeiten von Corona? Wie trauern wir, wenn gewisse Abschiedsrituale wie zum Beispiel Beerdigungen weggelassen oder der Verstorbene nicht mehr berührt werden kann? Jede Frage wirft wiederum neue Fragen auf, auf welche wir noch kaum Antworten wissen.

Dramatische Verschlechterung

Bevor ich krank geworden bin, habe ich angefangen, im Palliativen Konsiliardienst in einem Tessiner Corona-Spital zu arbeiten. In unserem interprofessionellen Team arbeiten zwei Ärztinnen, zwei Pflegefachpersonen und zwei Spiritual-Care-Berater. Wir gehen mehrmals täglich auf allen Stationen vorbei, besprechen mit dem behandelnden Team die «palliativen Corona-Patienten», besuchen diese Patienten und versuchen, ihre Symptome zu lindern und nach Wunsch den Kontakt zu Familienangehörigen zu ermöglichen. Diese Patienten leiden unter sehr unterschiedlichen Symptomen und Problemen. Neben Husten, Fieber, Atemnot sehen wir häufig Patienten, welche sich sehr müde fühlen, keinen Appetit, Kopfschmerzen, Angst, Schwindel, Diarrhoe haben. Eine erhöhte Atemfrequenz mit einer sinkenden Sauerstoff-Sättigung trotz Sauerstoffgabe, sowie Verwirrheitszustände und Fieber sind oft prognostisch

schlechte Parameter. Zudem sehen wir Patienten mit Thrombosen, Lungenembolien, Nierenversagen, Hirn-, Herz- und Mesenterialinfarkte. Die meisten unserer Patientinnen und Patienten sind über 70 Jahre alt und haben Vorerkrankungen, aber oft «nur» einen Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Herzinsuffizienz oder eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Asthma. Es sind selten Patienten, welche ich vor ihrer Corona-Infektion als «schwer-krank» oder «sterbend» bezeichnet hätte. Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen sehen wir wenige.

Schwieriges Abschiednehmen

Oft betreuen wir Ehemann und Ehefrau, Mutter und Tochter gleichzeitig. Manchmal sagt der eine, dass wir dem anderen nicht sagen sollen, dass er oder sie ebenfalls hospitalisiert sei. Der andere solle sich nicht «unnötige» Sorgen machen. Dann: der Ehemann stirbt, die Ehefrau überlebt, die Mutter stirbt, die Tochter überlebt. Oder umgekehrt. Die Verschlechterung kommt manchmal sehr schnell, oft innerhalb weniger Stunden. Wir versuchen in diesen Momenten, den Familienangehörigen zu ermöglichen, Abschied zu nehmen. Diese Familienangehörigen erhalten eine spezielle Besuchs-Genehmigung und werden während und nach dem Besuch begleitet. Eine Frau, welche im gleichen Zimmer wie ihr Ehemann hospitalisiert gewesen ist und nun wieder nach Hause entlassen werden kann, berichtet, dass sie froh ist, anwesend gewesen zu sein, als ihr Mann verstorben ist. Eine andere Frau erzählt, dass sie leider ihren Mann nicht mehr gesehen hat, nachdem er verstorben ist. Ihr fehle nun ein Teil des Abschieds. Einige Angehörige wollen ihre sterbenden Angehörigen nicht mehr sehen, andere sind schockiert, wie sehr sich der sterbende Mensch innerhalb weniger Tage verändert hat.

High-Speed-Palliative Care

Palliative Care in Covid-Zeiten bedeutet nichts anderes als die Anwendung von Palliative Care - Prinzipien vor Covid-Zeiten, z.B. anhand des SENS-Modells:

S: Symptom-Management:	Antizipieren und Behandeln von Komplikationen und Symptomen
E: Entscheidungsfindung:	Eruieren und Respektieren des Patientenwillens
N: Netzwerk:	Zusammenarbeit in interprofessionellen Teams
S: Support:	Unterstützung und Einbezug der Angehörigen

Der Unterschied besteht neu vor allem in der zeitlichen Achse. Es bleibt für sämtliche Aspekte kaum Zeit und Prozesse, die wir üblicherweise über mehrere Monate planen und durchführen können, müssen nun innerhalb weniger Stunden und Tage abgewickelt werden. Sozusagen eine High-Speed-Palliative Care.

Literatur

- <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic>
- https://www.palliative.ch/fileadmin/user_upload/palliative/fachwelt/C_Fachgesellschaft/Task_Forces/200323_Merkblatt_Decision_Making_en.pdf
- <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2930822-9>
- <https://www.samw.ch/de/Ethik/Themen-A-bis-Z/Intensivmedizin.html>
- <https://sens-plan.com/wp-content/uploads/2019/03/Flidner-et-al-2019.pdf>
- <https://www.krebsliga.ch/ueber-krebs/krebs-und-corona/>
- <https://www.vfp-apsi.ch/aktuelles/covid-19/>

Korrespondenz:

Maya Monteverde, Pflegefachfrau, MAS Palliative Care, Höfa-1 Onkologiepflege, Centro di Cure Palliative e di Supporto, Tessin, Dozentin Fachhochschule Tessin, maya.monteverde@supsi.ch

Behandlungszentrum Stammzelltransplantation Basel / Hämatologie Basel

Jakob R. Passweg



Stammzelltransplantation Geschichte

Die Hämatologie Basel hat einen Schwerpunkt in der Stammzelltransplantation. Diese begann 1973 mit der Berufung von Prof. Bruno Speck nach Basel, der diese Technologie hier etablierte. Er war ein Gründungsmitglied der Europäischen Gesellschaft EBMT und baute diese Therapiemodalität zusammen mit seinem langjährigen Oberarzt und Nachfolger Prof. Alois Gratwohl in Basel auf und aus (Fig. 1).

Behandlungszentrum Stammzelltransplantation

Die Stammzelltransplantation, insbesondere wenn die Zellen von einem Spender kommen (allogen) und nicht Eigenzellen (autolog) sind, ist eine logistisch aufwändige Aufgabe. Sie wird bei verschiedenen malignen und benignen Indikationen durchgeführt, die Mehrzahl macht aber Patienten mit akuten Leukämien aus. Das Behandlungszentrum umfasst die Klinik für Hämatologie mit der Isolierstation, eine

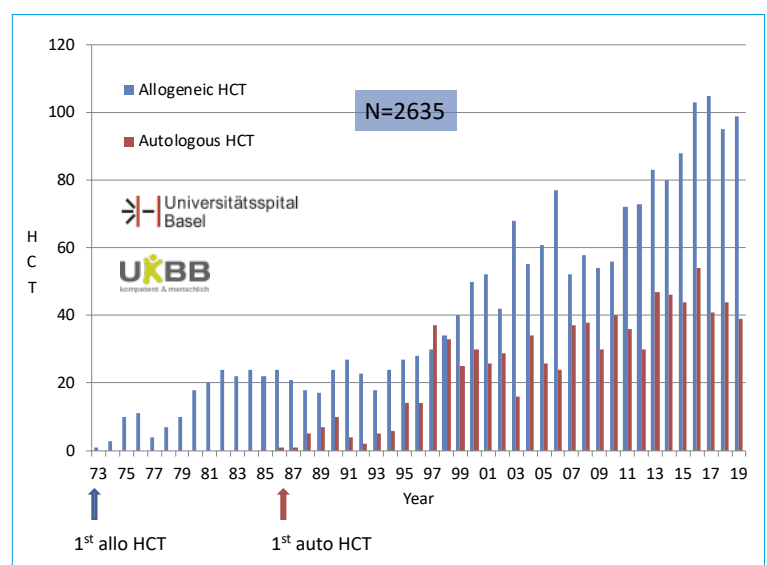


Fig 1. Transplantationen in Zahlen Behandlungszentrum Stammzelltransplantation Basel 1973-2019.

Isolierstation



Fig. 2a. Isolierstation.

15 Betten Abteilung mit Betreuung in Umkehrisolation (Fig. 2a, b, c), die ambulante Nachsorge mit der Betreuung der Patienten in Basel aber auch in enger Zusammenarbeit mit den Zuweiserzentren. Für die Stammzellgewinnung ist bei Stammzellen aus dem peripheren Blut die Aphereseinheit (Fig. 3) zuständig, die Knochenmarksentnahme erfolgt im Operationssaal, zuvor muss die Spende-Tauglichkeit durch die Ärzte des Blutspendezentrums abgeklärt werden. Die pädiatrischen Fälle werden in der Universitätskinderklinik beider Basel betreut. Stammzellen werden vor der Verabreichung im Stammzelllabor der Labormedizin aufbereitet, dort befindet sich auch die öffentliche Nabelschnurblutbank sowie die Aufbewahrung von Stammzellen für die autologe Stammzelltransplantation sowie weitere Zellen für die Gabe an den Patienten, wie Spenderlymphozyten und weitere Zelltypen (Fig. 4). Zum Behandlungs-



Fig. 2b. Isolierstation.



Fig. 3. Apherese-Einheit.



Fig. 2c. Isolierstation.



Fig. 4. Stammzelllabor.

zentrum gehört auch die Nabelschnurentnahme in der Universitätsfrauenklinik, und die Innere Medizin, welche Patienten betreut, die nicht in die Isolierstation kommen. Zuletzt ist das Data-Management dafür zuständig, dass die Patienten-Daten so aufbereitet werden, dass die Auflagen mehrerer nationaler und internationaler Akkreditierungsstellen erfüllt werden können. Alle diese Aufgaben bedingen eine gute Teamarbeit auf hohem Niveau, so dass der Patientenbetreuung die nötige Aufmerksamkeit geschenkt werden kann. Die autologe aber vielmehr die allogene Stammzelltransplantation ist eine weiterhin sehr toxische Therapie, welche nur bei Patienten durchgeführt wird, die nicht über andere gute Therapieoptionen verfügen. Die Morbidität und Mortalität ist vorwiegend durch Infektionen und der umgekehrten Abstossungsreaktion der Graft versus Host Krankheit bedingt, welche als eine systemische Entzündungsreaktion verschiedene Organsysteme betreffen kann und deren Therapie eine hohe Interdisziplinarität erfordert. Diese Graft versus Host Krankheit hat auch ihre guten Seiten, weil mit einer hohen Antitumor Aktivität vergesellschaftet. Die geringsten Leukämie Rückfallraten haben Patienten mit einer milden Graft versus Host Reaktion. Zur allogenen und autologen Stammzelltransplantation sind seit 2019 auch die Therapie mit chimären antigenen Rezeptor genmodifizierten T-Lymphozyten (CAR-T) sowie weitere zelluläre Therapien hinzugekommen. Die CAR-T Therapien fügen sich problemlos in die bereits etablierten Teams des Behandlungszentrums ein, da sowohl für Apherese, Qualitätskontrolle, Zellversand, vorbereitende Therapien und die klinische Betreuung und Nachbetreuung etablierte Module bestehen. Das Behandlungszentrum umfasst komplexe und hochspezialisierte Medizin, welche hochintegrierte Teamarbeit bedingt, sowie enge Vernetzung mit weiteren Kliniken wie Infektiologie, Onkologie, Radio-Onkologie, Pneumologie, Innere Medizin sowie den Abteilungen für Hämato-Onkologie in den zuweisenden Zentren. Interprofessionel sind Pflege, Psycho-Onkologie, die Palliativmedizin und weitere Berufsgruppen integriert.

Des Weiteren seien einige der Aufgaben etwas detaillierter dargelegt.

Transplantkoordination: Eine Stammzelltransplantation beginnt mit der Indikationsstellung z.B. akute myeloische Leukämie mit hohem genetischen Rückfallrisiko und der Besprechung derselben an der Indikationskonferenz (Tumorboard). Eine Spendersuche in der Familie mittels HLA Typisierung oder eine Fremdspendersuche über die Blutstammzellspende einer Abteilung der Blutspende SRK Schweiz (<https://www.blutstammzellspende.ch/de>) muss koordiniert werden. Neben HLA identischen Geschwisterspendern kommen HLA identische unverwandte Spender (<https://wmda.info/>); über 37 Millionen Menschen sind weltweit HLA typisiert und stellen somit

die weltweit grösste ehrenamtliche Unternehmung dar; sowie Familienspender ohne HLA Identität in Frage. Die Transplantationsplanung umfasst auch die sorgfältige Patienteninformation und die Planung von Eintritt sowie der Stammzellspende.

Spenderabklärung: Die Spendetauglichkeitsabklärung wird vom Blutspendezentrum SRK beider Basel durchgeführt, dies sichert, dass der Spenderarzt und der Patientenarzt nicht in der gleichen Hierarchie arbeiten und dass der Spender somit unter Wahrung sämtlicher Schweigepflichten aufgeklärt und betreut werden kann. Neben der Betreuung der familiären Spender für Patienten in Basel gehören zur Betreuung auch Schweizer Spender, welche für Patienten in anderen Zentren spenden.

Apherese: Die Aphereseeinheit, unter der Leitung von PD Dr. A. Holbro, führt neben präparativen Apheresen d.h. der Stammzell- und/oder Lymphozytenentnahme auch eine grosse Zahl weiterer therapeutischer Aphereseverfahren durch, seien es Plasmapheresen für unterschiedliche hämatologische aber auch neurologische nephrologische und Autoimmun-Erkrankungen, Zellapheresen z.B. für Leukämien mit sehr hohen Zellzahlen und Leukostasesymptomen sowie die Photopherese. Die Photopherese ist ein Photoaktivierungsverfahren, welches bei kutanen T-Zell Lymphomen aber vorwiegend auch bei der Graft versus Host Krankheit eingesetzt wird.

Stammzelllabor: Das Stammzelllabor geleitet von Prof. D. Tsakiris ist Teil der diagnostischen Hämatologie in der Labormedizin und bereitet Stammzellprodukte für die Gabe an Patienten auf. Dazu gehört die Zellzählung, die Aliquotierung und Kryokonservation, aber auch Trennverfahren, in welchen über Säulen spezielle Zellpopulationen aufgetrennt werden durch entweder positive oder negative Selektion. Das Stammzelllabor taut auch die kryokonservierten Zellen für die Gabe an den Patienten auf. Während der Coronakrise wurden keine frischen allogenen Stammzellen verabreicht, wegen der Unsicherheit die Spender betreffend wurden sämtliche Produkte kryokonserviert. Normalerweise werden allogene Produkte frisch gegeben, autologe kryokonserviert. Die Nabelschnurblutbank ist ebenfalls Teil des Stammzelllabors und verarbeitet stammzellreiches Nabelschnurblut für die öffentliche Nabelschnurblutbank.

Isolierstation/Nachsorge: Die Isolierstation betreut sämtliche Patienten mit einer allogenen Stammzelltransplantation sowie einen Teil der Patienten mit autologer Stammzelltransplantation, welche eine intensivere Hochdosistherapie erhalten, sowie einen Teil der Patienten mit akuter Leukämie unter intensiver Chemotherapie. Prof. M. Medinger betreut diese Station. Die Patienten werden in Einzelzimmern gepflegt, mit Überdruck

HÄMATOLOGIE- UND TRANSPLANTATIONSZENTRUM BASEL

und HEPA filtrierter Luft, um das Risiko übertragener Krankheiten zu vermindern. Eine grössere Zahl von Patienten wird in der Klinik Innere Medizin von der Hämatologie mitbetreut und betrifft meistens die etwas leichteren Fälle. Nach Austritt werden die Patienten in einem Ambulatorium betreut mit über 9000 Konsultationen pro Jahr, welche die aufwändige Nachbetreuung in Basel übernimmt, gleichzeitig besteht ein intensives Netzwerk mit den Zuweiserkliniken, um möglichst Reisen für die Patienten nach dem Austritt zu ersparen. Unter der Leitung von PD Dr. J. Halter und PD Dr. S. Gerull werden in hoher Qualität die Betreuung von Früh- und Spätkomplikationen sichergestellt, diese ist für den Behandlungserfolg, d.h. für das möglichst komplikationsfreie und rückfallfreie langfristige Überleben der Patienten, von höchster Bedeutung.

Forschung

Departement klinische Forschung

Klinische Forschung experimentell: die Hämatologie Basel ist in zahlreiche klinische Studien involviert, etliche SAKK Studien für Leukämiepatienten sowie Studien, die mehr transplantationspezifischen Fokus haben. Die klinische Forschungseinheit mit 3 Study Nurses wird von PD Dr. D. Heim geleitet.

Projekte im Stammzelllabor/GMP Labor (**Fig. 5**): Zum Stammzelllabor gehört ein Good Manufacturing Practice



Fig 5: Good Manufacturing Practice Labor

Labor, welches komplexe Zellaufbereitungen vornehmen kann, zur Zeit laufen dort Projekte zur Aufreinigung und in vitro Expansion in 20-tägiger Kultur, sowie Aktivierung von natürlichen Killerzellen für Patienten mit myeloischer Leukämie im Anschluss an eine allogene haploidente Stammzelltransplantation sowie, unter der Leitung der Klinik für Infektiologie, Projekte zur Aufreinigung Virus spezifischer T-Lymphozyten bei Patienten mit unkontrollierter Virusinfektion.

Klinische Forschung observationell; Data Management: Zahlreiche Projekte verwenden die Daten der Patienten des Behandlungszentrums Stammzelltransplantation, eigene Projekte ergänzen Projekte im Rahmen des schweizerischen Registers und der internationalen Register, welche Daten der Patienten nach einholen der Einverständniserklärung aufarbeiten, um unterschiedliche Fragestellungen zur Behandlungsoptimierung zu beantworten. Wir koordinieren für die europäische Gesellschaft den Activity Survey sowie das Data Management für die schweizerische Stammzelltransplantations Arbeitsgruppe. Schliesslich sind 2 langjährige Kohortenstudien aktiv, die Kohorte Myeloproliferative Neoplasien, geleitet von Prof. R. Skoda und Prof. S. Meyer, sowie die Kohorte Knochenmarksversagen/aplastische Anämie, geleitet von Dr. B. Drexler.

Departement Biomedizin

Die Forschungsgruppen von Prof. R. Skoda und von Prof. S. Meyer arbeiten an Modellen der Myeloproliferativen Neoplasien; Pathomechanismen der Krankheitsentstehung und die Beeinflussung der Krankheitsprogression durch Blockierung molekularer Signalisationspfade. Die Forschungsgruppe von Prof. C. Lengerke, sie wurde kürzlich nach Tübingen als Chefärztin Hämatologie berufen, beschäftigt sich mit Stammzellen und Leukämie.

Die folgenden Plattformen: Basel Stem Cell Network <https://baselstemcells.ch/en/home/>, bzw. Basel Cell Tissue Gene Therapy Platform <https://www.unispital-basel.ch/ueber-uns/medizinische-zentren/tumorzentrum/forschung/basel-cell-tissue-gene-therapy-platform/> übernehmen koordinative Aufgaben im Bereich Stammzellforschung und im Bereich zellulärer Therapien. Letztere vertreten auch Basel in der Kommission Zelluläre Therapie der SBST und der Working Group Cellular Therapies der SAKK.

Hämatologie Basel: Klinik, Diagnostik, Hämostase, Transfusionsmedizin

Die Hämatologie Basel ist weiter gefasst als das Behandlungszentrum Stammzelltransplantation; sie vereint die Klinik für Hämatologie, die Diagnostische Hämatologie

der Labormedizin und die Transfusionsmedizin. Obwohl maligne hämatologische Erkrankungen einen wesentlichen Teil der Aktivität ausmachen und Basel als Transplantationszentrum darauf ein grosses Gewicht legt, ist die Hämatologie vielfältig und umfasst neben der Hämato-Onkologie die benigne Hämatologie, die Gerinnungsmedizin, die hämatologische Diagnostik, welche sich in den letzten Jahren zu einer zunehmend komplexen integrativ zu wirkenden Tätigkeit entwickelt hat, welche neben der Morphologie und Histopathologie die Techniken der durchflusszytometrischen Zelluntersuchungen und der molekularen Genetik umfasst, sowie der Transfusionsmedizin. Obwohl die einzelnen Teilbereiche in verschiedenen Departementen zu Hause sind, das Blutspendezentrum funktioniert als selbstständige Stiftung, legen wir auf Teamarbeit hohen Wert, so, dass wir uns glaubhaft als Gesamthämatologie präsentieren können. Zunehmend beschäftigt uns auch die regionale Integration über Sprechstunden in auswärtigen Spitälern und geteilten Stellen z.B. mit dem Kantonsspital Baselland.

Fort- und Weiterbildung

Die Weiterbildung zum Facharzt Hämatologie ist in hohem Masse vielfältig, neben der Erlangung des Facharztstitels muss sich der junge Kandidat auch entscheiden, ob er einen Laborschwerpunkt weiterentwickeln will, und dafür zusätzlich den Titel Spezialist für Labormedizin FAMH, Schwerpunkt Hämatologie, zu erlangen sucht. Oft wird von jungen Kollegen die Kombination FMH Hämatologie und Innere Medizin angestrebt, die Hämatologie ist ja in vielem eine Subspezialität der Inneren Medizin, auch wenn dies heute so nicht mehr offiziell anerkannt ist. Die Weiterbildung soll die Komplexität des Faches reflektieren und muss demzufolge die entsprechenden Rotationen in die Untergebiete der Hämatologie anbieten. In einem Weiterbildungsverbund sind das Kantonsspital Baselland und das St. Claraspital integriert. Dies erlaubt den jungen Kollegen neben der Universitätsklinik auch die weniger hochspezialisierte Medizin kennen zu lernen.

Hämatologie in der Schweiz

Zuletzt seien ein paar Worte zum Ausblick in die Zukunft erlaubt. Wir erleben zurzeit eine Revolution in der Diagnostik, sie wird zunehmend aufwändiger, die Einteilung der hämatologischen Neoplasien komplexer und die Entdeckung etlicher Treibermutationen haben bereits therapeutische Konsequenzen, in dem sie medikamentös gezielt angegangen werden können. Gleichzeitig entwickelt sich auch das Feld der medikamentösen und zellulären Therapien beschleunigt.

Zunehmende Herausforderungen sind der Zugang zu neuen Medikamenten, welcher nur unter erheblichem Aufwand zu erreichen ist, die Weiterentwicklung der zellulären Therapien, Indikationserweiterungen innerhalb der Stammzelltransplantation, die Erhaltung der transnationalen Forschung durch junge Kollegen, die Klinik sowie Forschung kombinieren wollen und können.

Das Fach Hämatologie umfasst nach wie vor ein weites Feld, ob sich die Zukunft in Richtung zunehmender Subspezialisierung entwickeln wird, ist angesichts der kleinräumigen Strukturen in der Schweiz unsicher. Die ideale Grösse der Zentren ist nach wie vor unklar, ebenso innerhalb der Hämato-Onkologie die Abgrenzung zwischen den Spezialarztfächern Hämatologie und klinische Onkologie. Umso wichtiger sind Wissenstransfer und Austausch innerhalb guter Netzwerke in der Schweiz.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Jakob R. Passweg, MS
Chefarzt Klinik für Hämatologie
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, CH-4031 Basel
jakob.passweg@usb.ch



Swiss Post ESMO 2020

Presented by the SAKK Young Oncology Academy 2020

Date:	Go live September 25, 2020
Language:	English
Cost:	Free of charge
Videos:	Can be found on sakk.ch/events

The first and unique Swiss Post ESMO will be held virtually by the participants of the SAKK Young Oncology Academy. 9 young and ambitious doctors will present the most important data from ESMO along with their interpretation, reviewed by their YOA mentors. The videos about the ESMO updates will be online by September 25, 2020.

For more Information, please visit sakk.ch/events or send an e-mail to tanja.brauen@sakk.ch.



SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship

In collaboration with Janssen-Cilag AG, the Swiss Group for Clinical Cancer Research awards the SAKK/Dr. Paul Janssen Fellowship, endowed with CHF 30'000.-. The educational grant aims at offering young physicians the opportunity to spend up to four months at a renowned research center abroad where they acquire the necessary expertise and tools to develop and conduct clinical trials.

The call for proposals is open. Please send your application until **September 30, 2020** to tanja.brauen@sakk.ch.

For more information, visit www.sakk.ch or send an e-mail to tanja.brauen@sakk.ch.



SAKK/Astellas GU-Oncology Award 2020

The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and Astellas award in 2020 again the SAKK/Astellas GU-Oncology Award. The award is endowed with CHF 30'000.- and should encourage the continuation of research activities, hence the awarded sum is to be used for ongoing and future research within the respective research group or project.

More information can be found on www.sakk.ch or via tanja.brauen@sakk.ch.

Deadline for the application is **September 30, 2020**. Send your documents via e-mail to tanja.brauen@sakk.ch.



SAKK Investigators' Education 2020

Date:	October 22 & 29, 2020
Place:	Bern

This two days training is mainly aimed at everyone who has recently taken on the duties of a clinical investigator within the SAKK or SPOG research network, or is planning to do so. In addition, Swissethics officially recognizes this GCP training course for the level investigator.

Sign up now on sakk.ch. Please be aware that the course is limited to 20 participants. For more Information please visit sakk.ch/events.



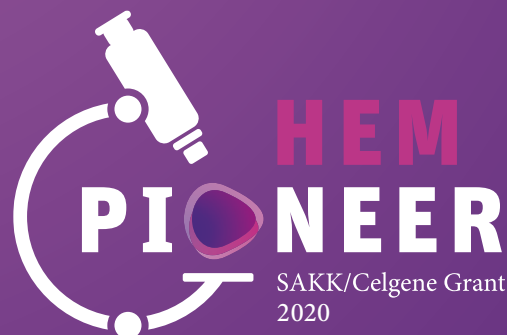
SAKK Celgene | A Bristol-Myers Squibb Company

CALL FOR PROPOSALS

For the SAKK/Celgene Grant for
Pioneering Ideas to Fight Blood Cancer

Application deadline: September 30, 2020

www.HEMpioneer.ch



SAKK/Celgene Grant
2020

Together
for Patients



Award

CALL FOR PROPOSALS

for the SAKK/Novartis Grant for
innovative patient-centered projects
in oncology and hematology

Application deadline: September 30, 2020

more information on sakk.ch or tanja.brauen@sakk.ch



NOVARTIS



SAKK

WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE

Mit der «Gouvernementalen Lernspirale» den Zugang zu neuen Krebsmedikamenten sichern

Ein von Oncosuisse lanciertes Projekt nach der Methode der «Gouvernementalen Lernspirale» widmet sich dem Thema «sicherer Zugang zu neuen Krebsmedikamenten».

Wie alles begann

Das relativ neue Konzept der «Gouvernementalen Lernspirale» basiert auf der Annahme, dass es notwendig ist, «Lernprozesse im Hinblick auf die zu bewältigenden Governance-Herausforderungen und nicht im Hinblick auf bestehende Organisationsstrukturen zu formulieren» (Blindenbacher & Nashat, 2012). Es gibt den Akteuren mehr Flexibilität bei der Entwicklung von Lösungen und ermöglicht gleichzeitig allen Akteuren, präsent zu sein und eine aktive Rolle zu spielen. Dabei trägt das Fachwissen jedes einzelnen Akteurs dazu bei, das Thema im Rahmen eines produktiven Austauschs aus verschiedenen Perspektiven zu betrachten, um am Ende eine pragmatische Lösung zu finden.

Die praktische Umsetzung für den Zugang zu neuen Krebsmedikamenten

Im November 2019 ging es bei der ersten Ausgabe der Lernspirale darum, Sofortmassnahmen zu ermitteln, die einen sicheren Zugang zu neuen Krebsmedikamenten gewährleisten. Nach einem konstruktiven Austausch haben die Teilnehmenden über zehn solcher Massnahmen identifiziert. Eine zielt insbesondere darauf ab, den Vergütungsprozess der Off-Label-Anwendungen zu optimieren. Sie gliedert sich in zwei Teile und soll den Patientinnen und Patienten einen schnellen Zugang zu diesen Behandlungen garantieren:

1. Erstellung einer Liste von Off-Label-Anwendungen, die in der Regel vergütet werden, die aber dennoch im-

mer ein Kostengutsprachege such bei der Krankenversicherung erfordern.

2. Definition eines vereinfachten Kostengutspracheverfahrens für diese Medikamente und spezifischer Indikationen.

Liste mit zu vergütenden Off-Label-Anwendungen

Die Krebsliga Schweiz hat den Lead für die Umsetzung dieser Massnahme übernommen. Bisher haben bereits zwei Umsetzungsworkshops mit allen Akteuren stattgefunden. Die Teilnehmenden konnten sich auf eine erste Liste von Off-Label-Anwendungen einigen, die grundsätzlich immer vergütet werden. Auf dieser Grundlage werden nun die verschiedenen Zuständigkeiten für die konkrete Durchführung in der Praxis und die Aktualisierung dieser Liste festgelegt sowie Lösungen zur Erleichterung und Beschleunigung des Verfahrens im Zusammenhang mit Kostengutsprachege suchen für diese spezifischen Behandlungen geschaffen.

Die zweite Lernspirale im Rahmen des Projekts fand im September 2020 statt.

Literatur:

Blindenbacher, R. & B. Nashat (2012), La «spirale d'apprentissage gouvernemental», ou comment répondre aux défis complexes de la gouvernance, dans «La gouvernance en révolution (s) – Chroniques de la gouvernance 2012», Institut de recherche et débat sur la gouvernance – IRG (2012), Ed. Charles Léopold Mayer, pp 359-369.

Dr. sc. oec. Dimitri Kohler
Wissenschaftlicher Mitarbeiter Kosten & Vergütung
dimitri.kohler@krebsliga.ch

La «spirale d'apprentissage gouvernemental» au secours de l'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer

Un projet organisée par Oncosuisse, d'après la méthode de la «spirale d'apprentissage gouvernemental» traite le thème «sécurité d'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer».

L'origine du processus

Le concept de la «spirale d'apprentissage gouvernemental» est relativement nouveau et s'appuie sur l'hypothèse qu'il est nécessaire «d'articuler les processus d'apprentissage en fonction des défis de gouvernance à relever et non en fonction des structures organisationnelles en place» (Blindenbacher & Nashat, 2012). Il donne ainsi plus de flexibilité aux acteurs pour élaborer des solutions tout en permettant à toutes les parties prenantes d'être présentes et de jouer un rôle actif. L'expertise de chacune de ces parties prenantes permet ainsi d'aborder la thématique sous des éclairages différents dans le cadre d'un échange productif afin de tendre vers des solutions pragmatiques.

Une application à l'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer

En novembre 2019, lors de cette première édition de la spirale d'apprentissage il a été question d'identifier des mesures immédiates afin d'assurer la sécurité d'accès aux nouveaux médicaments contre le cancer. Après un échange constructif, les participants ont identifié plus d'une dizaine de mesures. L'une d'entre elles vise à optimiser le domaine des prescriptions «off-label». Elle contient deux volets et a pour objectif de garantir aux patients un accès rapide à ces traitements:

1. Établir une liste de prescriptions off-label qui sont en principe systématiquement remboursées mais qui

doivent néanmoins toujours faire l'objet d'une demande de remboursement auprès de l'assurance maladie.

2. Définir un processus de demande de remboursement simplifié pour ces médicaments et indications particulières.

Liste de prescriptions off-label en principe remboursées

La Ligue suisse contre le cancer a pris l'initiative de la mise en œuvre de cette mesure. Jusqu'ici deux ateliers de mise en œuvre réunissant tous les acteurs concernés ont déjà été organisés. Les participants ont pu établir de manière consensuelle une première liste de prescriptions «off-label» en principe toujours remboursées. Sur cette base, il s'agira maintenant d'établir les diverses responsabilités liées au fonctionnement et à la mise à jour de cette liste ainsi que de mettre en place des solutions pour faciliter et accélérer le processus lié aux demandes de remboursements pour ces traitements spécifiques.

La deuxième spirale d'apprentissage dans le cadre du projet a eu lieu en septembre 2020.

Référence:

Blindenbacher, R. & B. Nashat (2012), La «spirale d'apprentissage gouvernemental», ou comment répondre aux défis complexes de la gouvernance, dans «La gouvernance en révolution (s) – Chroniques de la gouvernance 2012», Institut de recherche et débat sur la gouvernance – IRG (2012), Ed. Charles Léopold Mayer, pp 359-369.

*Dr. sc. oec. Dimitri Kohler
Collaborateur scientifique Coûts & Remboursements
dimitri.kohler@krebbsliga.ch*

Fort- und Weiterbildungen der Krebsliga Schweiz Formation continue de la Ligue suisse contre le cancer

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2021–2022 «DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» 2021–2022 «MAS IN PSYCHOONKOLOGIE»

Die Krebsliga Schweiz und die Psychologische Fakultät der Universität Basel bieten einzigartig ein dreistufiges Weiterbildungsangebot in der Psychoonkologie an: Certificate of Advanced Studies (CAS) in Grundlagen der Psychoonkologie, Diploma of Advanced Studies (DAS) in Psychoonkologischer Beratung, Master of Advanced Studies (MAS) in Psychoonkologie.

Die Studiengänge vermitteln Wissen aus den Fachgebieten Psychologie, Medizin, Pflege und Sozialarbeit. Mit dieser Weiterbildung werden die Teilnehmenden befähigt, mit Menschen, die an einer Krebserkrankung leiden, zu arbeiten.

Zielgruppen sind Fachpersonen aus der Medizin und Pflege (Onkologie, Psychiatrie), Psychologie, Sozialarbeit, Theologie, Kunsttherapie sowie weitere Fachpersonen aus dem Gesundheits- und Sozialbereich.

Der «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2021–2022 und der «DAS in Psychoonkologischer Beratung» 2021–2022 starten beide im August 2021. Anmeldungen sind per sofort möglich.

Weitere Informationen finden Sie auf der Website der Krebsliga Schweiz www.krebsliga.ch/psychoonkologie

«CAS IN GRUNDLAGEN DER PSYCHOONKOLOGIE» 2021–2022

Einzel-Workshops des «CAS in Grundlagen der Psychoonkologie» 2021–2022 sind in Planung.

Weitere Informationen und Anmeldung finden Sie unter www.krebsliga.ch/psychoonkologie

«DAS IN PSYCHOONKOLOGISCHER BERATUNG» 2021–2022

Einzel-Workshops des «DAS in Psychoonkologischer Beratung» 2021–2022 sind in Planung.

Weitere Informationen und Anmeldung finden Sie unter www.krebsliga.ch/psychoonkologie

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für Ärztinnen, Ärzte und Pflegefachleute von Krebskranken aus der Onkologie, Radioonkologie, Hämatologie, Inneren Medizin, Allgemeinen Medizin, Chirurgie, onkologischen Gynäkologie und Urologie.

05.–06.11.2020, Olten – Anmeldeschluss 02.10.2020

21.–22.01.2021, Olten – Anmeldeschluss 11.12.2020

04.–05.03.2021, Olten – Anmeldeschluss 21.01.2021

27.–28.05.2021, Olten – Anmeldeschluss 16.04.2021

11.–12.11.2021, Olten – Anmeldeschluss 21.09.2021

Dieser Kurs ist für den Erwerb des Facharztstitels in Medizinischer Onkologie und Hämatologie obligatorisch.

Diverse medizinische Fachgesellschaften vergeben Fortbildungspunkte/Credits.

Information und Anmeldung: www.krebsliga.ch/kommunikationstraining

«KOMMUNIKATIONSTRAINING»

Bildungsangebot für pädiatrische Onkologen und Onkologiepflegende

Die Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie sowie die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe anerkennen das Angebot mit 12 Creditpunkten als fachspezifische Kernfortbildung.

29.–30.10.2020, Basel – Anmeldeschluss 27.09.2020

Information und Anmeldung: www.krebsliga.ch/kommunikationstraining

«MIEUX COMMUNIQUER»

Formation continue pour médecins et personnel infirmier en oncologie

Ce cours est destiné à des personnes expérimentées travaillant en oncologie, et souhaitant perfectionner leurs connaissances en techniques de communication.

03.–04.12.2020, Jongny – Clôture des inscriptions 22.10.2020

22.–23.04.2021, Jongny – Clôture des inscriptions 21.03.2021

Cette formation continue est obligatoire pour l'obtention du titre de spécialiste en oncologie médicale et en hématologie.

Des différentes sociétés médicales reconnaissent ce cours et lui octroient des crédits de formation continue.

Information et inscription: www.liguecancer.ch/formation-mieux-communiquer

«MIGLIORARE LA COMUNICAZIONE»

Formazione continua per medici e personale infermieristico operanti in ambito oncologico

Questo corso si rivolge alle persone che lavorano nel campo dell'oncologia e che desiderano perfezionare le loro conoscenze riguardo alle tecniche di comunicazione.

22.–23.10.2020, Lugano o Bellinzona – Scadenza per l'iscrizione 22.09.2020

Questa formazione continua è obbligatoria per ottenere il titolo di specialista in oncologia medica ed ematologia.

Diverse società svizzere di medicina riconoscono questo corso con dei crediti di formazione continua.

Informazioni e iscrizione: www.legacancro.ch/migliorare-la-comunicazione

MATAO* – MAintenance Therapy with Aromatase inhibitor in Epithelial Ovarian Cancer

The first Swiss Ovarian Cancer Trial, which will run within ENGOT (European Network of Gynecological Oncology Trial Groups) as prospectively randomized phase III trial.

*KFS-geförderte Eierstockkrebs-Studie

V. Heinzelmann-Schwarz

The prognosis of advanced ovarian cancers is still poor with a 5 year survival rate of only 30-40% despite maximal cytoreductive surgery, chemotherapy, and new targeted therapies. Maintenance therapy after chemotherapy has shown to be a key prognostic and clinical disease control factor, using either bevacizumab or particularly PARP inhibitors. Whilst these medications have shown enormous importance particularly in BRCA mutation carriers, they also have significant side effects and costs. There might also be patients which would not need this treatment. Other potential drugs, particularly those already used in other cancers, have not been investigated due to lack of funding and interest from the side of the providing pharmaceutical companies, as they are cheap and mostly already available as generic drugs. Despite its established use in breast cancer and evidence of effectiveness also in ovarian cancers, endocrine treatment has so far not been investigated in a randomized adjuvant trial. The approach of the MATAO trial is thus to investigate the benefit of the aromatase inhibitor letrozole compared to placebo as a maintenance treatment,

allowing additionally PARP inhibitors and bevacizumab, where indicated. In this trial, newly diagnosed advanced ovarian cancer patients with oestrogen receptor positive tumors will receive standard chemotherapy treatment before getting randomised into an intervention arm receiving letrozole 2.5mg once daily or placebo. Primary endpoint is time to relapse, secondary endpoints are overall survival, time to first subsequent treatment and quality of life. A strong focus of this trial therefore lies in quality of life, hereby using two major innovative aspects: firstly, we have developed an online phone/tablet App for the assessment of the questionnaires, and secondly we are facilitating a wrist band device, which assesses the vital parameters as well as the activity of the patient one week before each 3-monthly control. In the maintenance phase, where a patient might need to take a medication for years, it is essential to focus on the wellbeing and the side effects caused by the applied (potentially unnecessary) treatment. Quality of life assessments are one glimpse of the wellbeing every 3 months, but measured in combination with vital signs like pulse, blood pressure, temperature, oxygenation and particularly activity, both side effects of the given maintenance treatment as well as wellbeing can be objectively assessed. This is the first Swiss phase III gynaecological oncology trial within ENGOT and the first trial at all using such new and innovative quality of life assessment gadgets.

Correspondence:

Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann-Schwarz
MD FMH FRANZCOG CORT(GO)
Gesamtleiterin Frauenklinik
Chefärztin Gynäkologie/gyn. Onkologie
Universitätsspital Basel, Spitalstrasse 21
CH-4031 Basel, viola.heinzelmann@usb.ch

THE FUTURE OF HEALTH SERVICES RESEARCH IN SWITZERLAND

Health Services Research Community Building Conference

October 28, 2020 | Eventfabrik Berne, Switzerland

We are delighted to announce the Health Services Research (HSR) Community Building Conference.

Inspirational keynote speeches, networking sessions and interactive formats are part of the programme to discuss the prospects and challenges of health services research in Switzerland.

www.hsrconference.ch

We look forward to welcoming you.

HSR Conference
28.10.2020
Berne

Register now:
hsrconference.ch



Oncology e-learning

Your Education, *free and just a click away!*

www.e-eso.net

e-Learn

with our experts,
discussants and
materials



Access

any materials available on
the site at any time



Connect LIVE

on Thursday
at 18:15 CET



Interact

by asking questions to our
experts BEFORE, DURING
and AFTER the live sessions



Get

CME credits



Create

your own
e-ESO agenda



TOPICS

- Medical Oncology
- Surgical Oncology
- Radiation Oncology
- Haemato Oncology
- Nursing

AND MUCH MORE!

CONTENT

- Highlights
- Pathways
- Debates
- Grandrounds
- Oncoreviews
- Clinical cases
- Slides

THURSDAY, ENTER THE LIVE SESSION AND INTERACT

- 9:15** San Francisco
- 12:15** Boston, New York
- 14:15** Buenos Aires
- 17:15** Dublin, Lisbon, London
- 18:15** Madrid, Paris, Rome
- 19:15** Cairo, Cape Town, Tel Aviv
- 20:15** Moscow
- 21:15** Dubai
- 22:45** Mumbai



Keep up-to-date via [#e_ESO](https://twitter.com/e_ESO)



Your regular appointments with education organised
without commercial sponsorship by the European School
of Oncology in collaboration with



Pediatric carcinomas - Two case reports. Rare entities - network approach necessary

Freimut H. Schilling*, Christian Reimann*, Nikolai Stahr†, Philipp Szavay&

* Pediatric Oncology, Children's Hospital, Lucerne

† Pediatric Radiology, Children's Hospital, Lucerne

& Pediatric Surgery, Children's Hospital, Lucerne

Introduction

Carcinomas derive from the epithelial tissues and are the most common cancers in adults. During childhood, particularly before the age of 15 years, they are very rare. All carcinomas together account for less than 10% of solid neoplasias in children. Thyroid carcinomas constitute the most common epithelial neoplasia in childhood. Further entities include adrenocortical carcinomas, nasopharyngeal carcinomas and renal cell carcinomas [1].

In Switzerland pediatric carcinomas are registered in a couple of studies and registers to get more knowledge on epidemiology, clinical presentation, tumor genetics and tumor treatment.

This article provides an overview on epidemiology of pediatric carcinomas that occurred in Switzerland during the past decade. It further describes two carcinoma patients, who were treated at the pediatric oncology unit in Lucerne.

Epidemiology of pediatric carcinoma in Switzerland

The Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR) was established by the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG) in 1976. In the early 1990s the pediatric oncology units started

to document the long-term course of cancer, systematically recording changes in therapy and the patients' state of health from clinical follow-up investigations (up to hospital discharge) and documenting them in the register. From 2004 the primarily clinical register was turned into a population-based register and expanded its data-recording activities. The data reported by the nine SPOG hospitals (Aarau, Basel, Bellinzona, Bern, Geneva, Lausanne, Lucerne, St. Gallen and Zurich) were supplemented from 2007 by data recorded systematically by other sources (e.g. non-SPOG hospitals, pathology laboratories or via data exchange with the cantonal cancer registries). Thus, the estimated completeness of the SCCR in children (0-15 years) increased from 85% for 1985–89 to $\geq 95\%$ for 1995–2009 [2]. In 2020 cancer registration in Switzerland became mandatory upon the enactment of the Cancer Registration Act (SR 818.33). From 2020, the registry part of the SCCR became the Childhood Cancer Registry (ChCR) of the Federal Government, with the task of recording cancer in children and adolescents up to the age of 19 years throughout Switzerland.

A current analysis for the decade 2009–2018 (unpublished data, kindly provided by the ChCR, see also Table 1)

ICD 10	Diagnosis	No. of patients	Pediatric study/register open in CH
C11	Nasopharyngeal carcinoma (NPC)	5	STEP
C16	Gastric carcinoma (GC)	0	STEP
C18	Colon carcinoma (CC), excluding appendix carcinoid tumors C18.1	2	STEP
C22	Hepatocellular carcinoma (HCC)	22	PHITT
C50	Breast carcinoma (MC)	0	STEP
C56	Ovarian carcinoma (OC)	13	STEP
C64	Renal cell carcinoma (NCC, excluding nephroblastoma) (NCC)	7	UMBRELLA RTSG
C71.5	Plexus Choroideus Carcinoma (PCC)	13	Not available in CH
C73	Thyroid carcinoma (TC)	16	GPOH-MET
C74.0	Adrenocortical carcinoma (ACC)	4	GPOH-MET
Total		82	

Tab. 1. STEP Register for rare tumor diseases in pediatrics; PHITT Study: Paediatric Hepatic International Tumour Trial; UMBRELLA-RTSG: SIOP-Renal Tumor Study Group 2016 Study; GPOH-MET Register: German registry for metabolically active tumors in childhood. Data provided by the ChCR (www.childhoodcancerregistry.ch).

revealed a total of 82 carcinomas among the 2'152 registered children with malignant diseases in the age group <15 years. This corresponds to an incidence of 0.67 per 100,000 person-years compared to the overall childhood cancer incidence of 17.6 per 100'000 person years. Hence carcinomas constitute around 4% of all pediatric malignancies. The exact recording is shown in Table 1.

Case reports

We report the clinical course of two young patients with pediatric carcinoma whom we treated in our department.

Patient 1

A 10 year old patient, presented at the pediatric emergency department with severe colic pain of the left flank spreading to the left abdomen and hip and requiring hospitalization. A similar episode had occurred 3 weeks earlier and had resolved spontaneously. The patient had a personal history of urinary and stool retention and secondary encompresis / enuresis but was otherwise healthy. The biological parents are unknown.

At presentation the patient had normal results for blood counts, clinical chemistry, CrP, blood sedimentation rate. Evaluation of the urine was without pathological findings. Initial abdominal ultrasound revealed a sharply demarcated, hyper lobulated mass of the inferior pole of the left kidney, measuring about 3 cm. Complementary MRI of the abdomen confirmed the tumor size with the reported measures and a calculated tumor volume of 20 mL with a mainly T2 hyperintense, partially diffusion restriction of the lesion without relevant contrast enhancement. (Fig. 1). Further staging examination did not



Fig. 1. Renal cell carcinoma sharply defined lesion in the lower pole of the left kidney measuring 3.3 x 2.5 x 2.8 cm. The lesion is heterogeneous on the T2 sequence with hyperintense and hypointense parts (Siemens Magnetom Vida fit 3T, Sequence: T2 HASTE COR 3 mm with «breath hold»).

show any secondary lesion. Neither radiological features of the mass, nor the age at presentation were suspicious for nephroblastoma, by far the most frequent renal tumor in childhood, which occurs at an earlier age and is usually diagnosed, because of the typical appearance, by imaging only. The local pediatric tumor board therefore decided in favor of a biopsy to establish the histological diagnosis of the tumor.

After two unsuccessful approaches of ultrasound-guided Tru-Cut biopsies with necrotic samples, the decision for a primary resection was made at the local tumor board, which was confirmed by the study center of the study group renal tumor (RTSG) in Homburg/Saar. Surgery was carried out through laparotomy aiming for complete tumor resection by removal of the lower pole. Resection itself was carried out with the kidney being under vascular exclusion with subsequent local ischemia in order to gain bleeding control providing selective vessel ligation. Complete tumor resection could be achieved with a clear safety margins including integrity of its pseudo capsule. No visible or palpable signs of lymph node metastasis were observed.

Histology showed papillary renal cell carcinoma type 2. Kidney cancer TNM staging was T1a N0 M0 according to AJCC UICC 8th edition [3]. The molecular genetic examination revealed a translocation in the *TFE3* gene on chromosome Xp11.2.

After nephron sparing heminephrectomy our patient is well and in remission at 7 months after surgery. Follow up will be performed by local imaging with ultrasound and/or MRI.

Renal cell carcinomas are the most common kidney tumors in adult patients but they are extremely rare in the pediatric population. Less than 0,1% of total pediatric tumors and less than 5% of pediatric tumors of the kidney are renal cell carcinomas. Renal cell carcinomas in young patients differ morphologically and in molecular pathogenesis from adult tumors [4-6].

While in adult patients sporadic clear cell renal cell carcinomas predominate with 70% of renal tumors and often harbor somatic alterations in the Von-Hippel Lindau (VHL) gene, renal clear cell carcinomas typically occur in children with VHL-Disease. Their tumors may be multifocal and/or bilateral [7]. The most common translocations identified in pediatric RCC involve the *TFE3* gene, as seen in our patient, which is located at the Xp11.2 locus of the X chromosome. *TFE3* is a transcription factor that belongs to the microphthalmia transcription factor (MitF) family [7, 8].

Since we do not have further information about the biological parents of the patient, we neither have information

about a possible cancer predisposition syndrome. Presence of a tumor predisposition syndrome in the described patient appears unlikely since renal cell carcinoma with *TFE3*-translocations typically occur sporadically [4].

RCCs typically present with pain, gross hematuria and abdominal mass. Non-specific constitutional symptoms are only seen in a minority of children. The Renal Tumor Study Group (RTSG) defined surgical principles [4, 5, 9].

- (1) The completeness of surgical resection is of prognostic importance
- (2) Early stage disease has a better prognosis than later disease stages
- (3) Nephron sparing surgery might have a role in low-volume localized cancer in carefully selected patients.
- (4) Expert's opinions are strongly recommended in case of partial nephrectomy and regional lymphadenectomy as these still needs to be determined.

Surgery is curative in the majority of patients with localized RCC. The majority of pediatric RCC are localized diseases, which can be cured by surgical tumor resection alone [5]. The relatively small subgroup of children suffering from a distant metastatic RCC has a poor prognosis (survival rate <25%), as in adults [5]. Nephron-sparing surgery is established in adult RCC smaller than 4.0 cm [10]. In small cohorts of pediatric RCC patients no relapses were observed after nephron sparing surgery. Because of an increased risk of metachronic disease in the other kidney in pediatric RCC especially after underlying disorders, the nephron sparing surgery would be desirable if possible.

The receptor tyrosine kinase inhibitor Sunitinib is currently recommended as first-line adjuvant drug in metastatic disease [11].

Patient 2

A 10-year-old patient was referred to the neuropsychiatric department for assessment of persistent headache. In retrospect, the symptom first appeared about a year ago. The referral was delayed, as it was assumed that there was a relation with the suspected onset of puberty. During the past year the patient developed hirsutism with pubic and axillary hair growth and a deeper voice was noted. At about the same time she had growth acceleration and developed acne, although she had not yet experienced menarche.

At clinical inspection we observed virilization including athletic stature and facial acne. In contrast, breast development corresponded to Tanner stage B 2 only. During physical examination we found a large palpable mass, comprising the entire right hemiabdomen and extending across the midline. Profiling for steroid hormones and gonadotropines showed excessively increased plasma levels for testosterone, androstendion, dehydroepiandrosteron,

(DHEAS), aldosteron and 17-OH-progesteron, and suppression of LH and FSH, indicating the presence of a steroid-secreting tumor, most likely a adrenocortical carcinoma.

Sonography and abdominal MRI revealed a large, encapsulated tumor originating from the right adrenal gland, measuring 15 x 16 x 21 cm (tumor volume 2'800 mL) (Fig. 2). The tumor displaced liver, pancreas and right kidney, compressed the inferior vena cava (IVC) but did not infiltrate any of these organs. Further staging, including cranial MRI and CT-chest scans did not reveal any lymph node involvement or metastatic disease.

Local tumor board decided on a primary resection. The decision was confirmed and approved by the study center of the MET-registry in Magdeburg/Germany with the statement that according to the MET-Register data, complete resection is the only curative therapy for localized adrenocortical carcinoma.

Surgery consisted in a laparotomy, complete resection of the mass comprising a right adrenalectomy, resection of the thrombotic adrenal vessels and partial removal of the right kidney capsule and parts of the peritoneum. Special attention was addressed to the IVC while providing selective vessel ligation of enlarged tumor vessels draining directly into the IVC. Iatrogenic tearing of the IVC could be successfully controlled by suturing, providing a physiological lumen of the IVC intra- as well as postoperatively, proved by repeated Doppler ultrasound examinations.

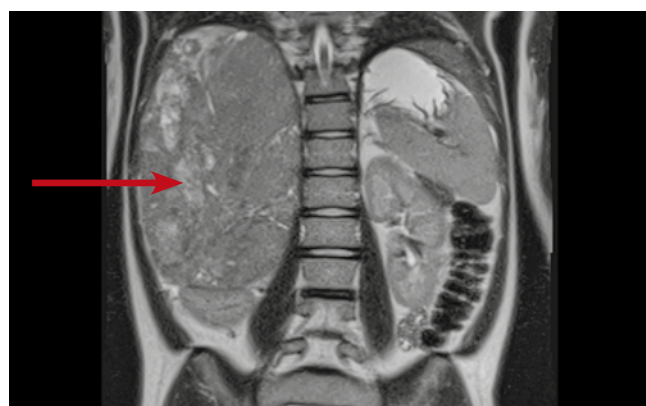


Fig. 2. Adrenocortical carcinoma. In the right middle and upper abdomen situated, completely filling, oval, completely smoothly bounded mass. Inhomogeneous internal structure with partly cystic, but predominantly solid parts. The right kidney is displaced caudally and the liver into the left upper abdomen (Siemens Aera 1.5T, Sequence: T2 HASTE COR 4 mm with «breath hold»).

Histology showed diffusely growing cells with highly polymorphic nuclei, high mitotic index and proliferative activity on one hand and extensive necrosis areas on the other. Angioinvasion of the vessels of the tumor capsule was noted but no further sign of invasion of the draining vessels or regional lymph nodes. These findings confirmed the suspected diagnosis of adrenocortical carcinoma. The tumor stage was pT2, pN0, L0, V1 according to UICC 2017 [3]. A *TP53* mutation was found in the tumor cells but not in germline DNA.

After surgery we observed rapid reversal of virilization and normalization of hormone levels. Currently, the patient is in first remission 6 months after surgery. Follow up will comprise ultrasound and/or MRI imaging and monitoring of steroid profiles.

Although ACC can develop at any age, there is a bimodal age distribution, with disease peaks before the age of five and in the fourth to fifth decade of life [11]. In general, the level of aggressiveness and pace of disease progression are more rapid in adults than in children. Germline mutations in *TP53* occur in 50-80% of children with apparently sporadic ACC. Therefore screening for Li-Fraumeni-Syndrome is mandatory in children with ACC [12]. The most important clinical factors that determine prognosis of ACC are disease stage and completeness of resection [13, 14]. Systemic cytostatic therapy of ACC is indicated in children and adolescents <18 years of age in the following situations [13, 15]:

- (1) in all tumor stages with incomplete resection;
- (2) in case of detected metastases;
- (3) adjuvant in primarily irresectable tumors;
- (4) after tumor spillage (rupture, puncture, biopsy).

After complete resection (R0) and in absence of lymph node or distant metastasis, our patient did not qualify for any adjuvant therapy. Given the size of the tumor and a considerable risk of relapse we opted for short intervals for follow-up examinations.

Summary

There are different approaches to improve diagnosis and treatment of rare diseases. One of them is to share and collect clinical data within a network on these rare diseases in order to generate treatment recommendations. This is the current approach in pediatric oncology, as UMBRELLA RTSG study and MET register show. Epidemiological data collected in a national structure like the Childhood Cancer Registry (ChCR) in Switzerland provide additional information about the rarity of these diseases.

Our two cases are examples of pediatric carcinomas. These tumors are very rare in childhood. They require solid diagnostic procedures, expert advice within a clinical network

like a register or a study and experienced pediatric radiologists and experienced pediatric surgeons and pediatric oncologists.

Literature

1. Brecht IB, Bremensdorfer C, Schneider DT, Kaatsch P. Incidence of rare malignant pediatric tumors in Germany 1998-2007 – Data from the German Childhood Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 55: 909, 2010.
2. Schindler M, Mitter V, Bergstraesser E, et al. Death certificate notifications in the Swiss Childhood Cancer Registry: assessing completeness and registration procedures. *Swiss Med Wkly* 145: w14225, 2015.
3. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Brierley JD (Editor), Gospodarowicz MK (Editor), Wittekind C (Editor), Wiley-Blackwell 2017.
4. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al. Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *Lancet Oncol* 8: 730-737, 2007.
5. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al. Part II: Treatment of primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *Lancet Oncol* 8: 842-848, 2007.
6. Silberstein J, Grabowski J, Saltzstein SL, Kane CJ. Renal cell carcinoma in the pediatric population: Results from the California Cancer Registry. *Pediatr Blood Cancer* 52: 237-241, 2009.
7. Young EE, Brown CT, Merguerian PA, Akhavan A. Pediatric and adolescent renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 34: 42-49, 2016.
8. Argani P. MiT family translocation renal cell carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 32: 103-113, 2015.
9. Aronson DC, Medary I, Finlay JL, et al. Renal cell carcinoma in childhood and adolescence: A retrospective survey for prognostic factors in 22 cases. *J Pediatr Surg* 31: 183-186, 1996.
10. Cook A, Lorenzo AJ, Salle JL, et al. Pediatric renal cell carcinoma: single institution 25-year case series and initial experience with partial nephrectomy. *J Urol* 175: 1456-1460, 2006.
11. Chowdhury T, Prichard-Jones K, Sebire NJ, et al. Persistent complete response after single-agent sunitinib treatment in a case of TFE translocation positive relapsed metastatic pediatric renal cell carcinoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 35: e1-e3, 2013.
12. Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J Clin Oncol* 22: 838-845, 2004.
13. Jouinot A, Bertherat J. Diseases Predisposing to Adrenocortical Malignancy (Li-Fraumeni Syndrome, Beckwith-Wiedemann Syndrome, and Carney Complex). *Exp Suppl* 111: 149-169, 2019.
14. Hubertus J, Boxberger N, Redlich A, et al. Surgical aspects in the treatment of adrenocortical carcinomas in children: data of the GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr* 224: 143-147, 2012.
15. Redlich A, Boxberger N, Strugala D, et al. Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET 97 trial. *Klin Padiatr* 224: 366-371, 2012.

Correspondence:

Dr. med. Freimut H. Schilling
Pädiatrische Onkologie-Hämatologie
Luzerner Kantonsspital, Kinderspital Spitalstrasse
CH-6000 Luzern 16
freimut.schilling@luks.ch

Krebsregistrierungsgesetz seit Januar 2020 in Kraft – Antworten auf häufig gestellte Fragen der Meldepflichtigen



Nationale Krebsregistrierungsstelle
Organe national d'enregistrement du cancer
Servizio nazionale di registrazione dei tumori
National Agency for Cancer Registration



Dr. Anita Feller, Dr. Ulrich Wagner
NICER & NKRS, Zürich

Am 1. Januar 2020 ist das Krebsregistrierungsgesetz (KRG) und die entsprechende Krebsregistrierungsverordnung (KRV) in Kraft getreten. Seit diesem Datum müssen Personen und Institutionen, die an der Diagnose oder Behandlung von Krebserkrankungen oder bestimmten Vorstufen von Krebs beteiligt sind, Daten zu Diagnosen ab 1.1.2020 an das zuständige Krebsregister melden. Die Verantwortung für die korrekte und fristgerechte Meldung trägt die selbständig tätige Ärztin bzw. der selbständig tätige Arzt oder die ärztliche Leitung des jeweiligen Spitals bzw. der jeweiligen Institution.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) haben alle von der Registrierungspflicht betroffenen Institutionen und Organisationen in vier Informationswellen über das Gesetz und die damit verbundenen Pflichten informiert. Um den Meldepflichtigen den Zugang zu den notwendigen Informationen zu erleichtern, wurden die Inhalte der Informationswellen in eine FAQ-Liste überführt und durch zusätzlich eingegangene Fragen von Meldepflichtigen ergänzt. Die anbei veröffentlichten FAQs stehen den Meldepflichtigen und anderen Interessierten auch auf der NKRS-Webseite (www.nkrs.ch/de/meldepflichtige/faq/) zur Verfügung (Online und als PDF-Download). Antworten zu neuen, zusätzlichen Fragen werden durch die NKRS zeitnah integriert.

Krebsregistrierung ab 01.01.2020

Was ist neu ab 01.01.2020?

Am 1.1.2020 ist das Krebsregistrierungsgesetz (KRG) in Kraft getreten. Dadurch ergeben sich folgende Änderungen:

- Alle Kantone sind zur Krebsregistrierung verpflichtet.
- Registriert werden alle Krebserkrankungen und deren Vorstufen (ausser Basaliome und einige Formen mit gutartigem oder unsicherem/unbekanntem Verhalten).
- Die Patientin/der Patient muss über die Krebsregistrierung mündlich und schriftlich informiert werden.
- Die Patientin, der Patient kann der Krebsregistrierung widersprechen. Der Widerspruch einer Patientin/eines Patienten gegen die Registrierung muss schriftlich bei einem Krebsregister erfolgen.
- Registriert wird der Erstbehandlungskomplex für alle zu meldenden Krebserkrankungen.
- Registriert werden ausgewählte Begleiterkrankungen und Prädispositionen für kolorektale Tumore, Brust- und Prostatakrebs.
- Die Krebsregister dürfen nicht mehr die Informationen in den Spitälern und Praxen vor Ort aktiv registrieren. Stattdessen sind wir auf die Unterstützung der Spitäler und Praxen angewiesen. Diese sind verpflichtet, dem zuständigen Register die entsprechenden Unterlagen zuzustellen.

Die Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS):

Die vom Bund geführte Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) ist diejenige Stelle, die die Standards für die Krebsregistrierung vorgibt und in der die Daten zu allen in der Schweiz auftretenden Krebserkrankungen zusammenlaufen. Sie überprüft die Qualität der Daten und meldet diese den Krebsregistern zurück. Die Nationale Krebsregistrierungsstelle und das Kinderkrebsregister sind für die nationale Gesundheitsberichterstattung verantwortlich. Die Gesundheitsberichterstattung enthält bewertende Betrachtungen der krebsbezogenen Gesundheit in der Schweiz mit dem Ziel, allfällige Empfehlungen auszusprechen, wie z.B. die Evaluation der Diagnose- und der Behandlungsqualität. Durch Verfügung des Eidgenössischen Departements des Inneren (EDI) wurde die Stiftung «Nationales Institut für Krebs Epidemiologie und -registrierung (NICER)» mit der Wahrnehmung der Aufgaben der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) mandatiert.

- Alle Meldungen müssen innert 4 Wochen nach Erhebung der entsprechenden Daten erfolgen.
- Neu werden erhoben:
 - Datum der Information der Patientin/des Patienten über die Krebsregistrierung
 - AHV-Nummer
 - «neue» weitere krebsrelevante Informationen (siehe «Was muss gemeldet werden?»)

Wichtiger Hinweis: Eine Meldepflicht nach Krebsregistrierungsgesetz (KRG) besteht zwar nur für ab 01.01.2020 gestellte Erstdiagnosen, wir möchten Sie jedoch bitten, weiterhin auch vorher gestellte Erstdiagnosen zu melden. Den kantonalen Krebsregistern liegt für die Datensammlung von Krebsdaten, die bis zum 31.12.2019 angefallen sind, aber noch nicht oder nicht vollständig registriert werden konnten, eine Bewilligung der Kantonalen Ethikkommission Zürich vor (BASEC-Nr. PB_2015-01643), welche bis 31.12.2022 Gültigkeit behält. Ziel ist es, eine Datenlücke aufgrund des Systemwechsels bei der Datenregistrierung zu vermeiden. Die Bewilligung gilt für die Datensammlung von Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz in der Schweiz (zum Zeitpunkt der Erstdiagnose) mit Ausnahme der Kantone Schaffhausen und Schwyz, da in diesen Kantonen erst 2020 mit der Krebsregistrierung begonnen wurde.

Informationspflicht

Wer ist verantwortlich dafür, die Patientin/den Patienten über die Krebsregistrierung zu informieren?

Verantwortlich für die Patienteninformation ist diejenige ärztliche Fachperson, welche die Diagnose mitteilt. Idealerweise wird die Information durch eine Person vermittelt, die der Patientin oder dem Patienten bekannt ist bzw. zu der ein Vertrauensverhältnis besteht. Die Information zur Krebsregistrierung muss schriftlich und mündlich erfolgen. Für die schriftliche Information stellt die NKRS Broschüren in 14 Sprachen zur Verfügung. Bestellbar sind die Broschüren in den drei Landessprachen deutsch, französisch und italienisch, sowie in englischer Sprache. Die anderen Sprachversionen stehen als PDF zum Download zur Verfügung. Die Broschüre in deutsch, französisch, italienisch und englisch können kostenfrei auf folgender Internetseite bestellt werden: www.migesplus.ch/publikationen/information-ueber-die-registrierung-von-krebserkrankungen.

Wieso müssen Patientinnen und Patienten mündlich und schriftlich über die Registrierung der Krebserkrankung informiert werden?

Durch die schriftliche und mündliche Information soll sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten verstehen, was die Registrierung ihrer Tumordiagnose bedeutet, und dass sie die Möglichkeit haben, dieser Registrierung zu widersprechen. Es soll auch sichergestellt werden, dass die Patientinnen und Patienten Gelegenheit haben, Fragen zu stellen.

Wann muss die Patientin/der Patient über die Krebsregistrierung informiert werden?

Es liegt im Ermessen der ärztlichen Fachperson festzulegen, wann der geeignete Zeitpunkt für die Information ist. Die Information über die Krebsregistrierung sollte jedoch möglichst zeitnah nach der Übermittlung der Diagnose erfolgen. Die Information zur Krebsregistrierung muss schriftlich und mündlich erfolgen. Für die schriftliche Information stellt die NKRS Broschüren in 14 Sprachen zur Verfügung. Bestellbar sind die Broschüren in den drei Landessprachen deutsch, französisch und italienisch, sowie in englischer Sprache. Die anderen Sprachversionen stehen als PDF zum Download zur Verfügung. Die Broschüre in deutsch, französisch, italienisch und englisch können kostenfrei auf folgender Internetseite bestellt werden: <https://www.migesplus.ch/publikationen/information-ueber-die-registrierung-von-krebserkrankungen>

Über was muss die Ärztin/der Arzt informieren?

Die Ärztin oder der Arzt, welcher der Patientin oder dem Patienten bzw. der gesetzlichen Vertretung (z.B. Eltern) die Diagnose eröffnet, muss diese/diesen über die im Krebsregistrierungsgesetz verankerten Rechte der Patientinnen und Patienten über die getroffenen Massnahmen zum Schutz ihrer Personendaten und über den Sinn und Zweck der Krebsregistrierung informieren. Dies bedeutet, die Ärztin oder der Arzt ist verpflichtet, die/den Betroffenen bzw. deren/dessen gesetzliche Vertretung mündlich über die Meldung der Daten an das Krebsregister und über das Widerspruchsrecht des Betroffenen gegen die Registrierung zu informieren. Die Ärztin/der Arzt muss die erfolgte Patienteninformation inklusive Datum dokumentieren.

In welcher Form muss die Ärztin/der Arzt die Patientin bzw. den Patienten informieren?

Die Ärztin oder der Arzt sind verpflichtet, die Patientinnen und Patienten bzw. die gesetzliche Vertretung mündlich und schriftlich zu informieren. Für die schriftliche Information händigt die Ärztin/der Arzt der/dem Betroffenen eine Patienteninformationsbroschüre aus. Die Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) hat in Zusammenarbeit mit dem Kinderkrebsregister eine Patienteninformationsbroschüre ausgearbeitet, die den meldepflichtigen Personen und Institutionen kostenlos zur Verfügung steht. Die Patienteninformationsbroschüre kann bei migesplus.ch in 14 Sprachen heruntergeladen oder bestellt werden. Zudem findet man ausführliche Patienteninformationen für Kinder und Jugendliche auf der Webseite des Kinderkrebsregisters und für Erwachsene auf der NKRS Webseite.

Welche Patientinnen und Patienten muss ich als diagnostizierende Ärztin/Arzt informieren, diejenigen mit Neu-diagnose ab 01.01.2020 oder alle Patientinnen und Patienten, d.h. auch diejenigen, die vor 2020 diagnostiziert wurden und 2020 oder später noch behandelt werden? Nach Krebsregistrierungsgesetz (KRG) müssen alle ab 01.01.2020 neu diagnostizierten Patientinnen und Pa-

tienten über die Krebsregistrierung informiert werden. Dies bedeutet, dass alle Patientinnen und Patienten, die 2020 oder später eine Erstdiagnose erhalten, mündlich und schriftlich über die Krebsregistrierung informiert werden müssen. Hingegen müssen Patientinnen und Patienten, die vor 2020 diagnostiziert wurden und z.B. 2020 noch behandelt werden, nicht nach KRG informiert werden.

Muss ich als Ärztin/Arzt Patientinnen und Patienten informieren, die vor 2020 eine Erstdiagnose erhalten haben und 2020 oder später ein Rezidiv entwickeln?

Alle Patientinnen und Patienten, die 2020 oder später eine Erstdiagnose erhalten müssen mündlich und schriftlich von der diagnosestellenden Ärztin/dem diagnosestellenden Arzt informiert werden. Ein Rezidiv ist das Wiederauftreten einer früheren Krebserkrankung und gehört zur Erstdiagnose, die im genannten Beispiel vor 2020 und damit vor Inkrafttreten des KRG gestellt wurde. Ein Rezidiv, welches zu einer Erstdiagnose gehört, die vor 2020 gestellt wurde, ist nicht meldepflichtig. Die betreffenden Patientinnen und Patienten müssen auch nicht nach KRG informiert werden.

Muss ich als Ärztin/Arzt auch Patientinnen und Patienten mit Wohnsitz im Ausland über die Krebsregistrierung informieren, die für eine Behandlung in die Schweiz gekommen sind? Muss ich diese auch melden, oder nicht?

Ausländische Patientinnen bzw. Patienten ohne Wohnsitz in der Schweiz fallen nicht unter das Krebsregistrierungsgesetz (KRG). Dies bedeutet, dass ausländische Patientinnen und Patienten, die zur Behandlung in die Schweiz kommen, nicht nach KRG informiert werden müssen und auch nicht meldepflichtig sind.

Hinweis: Im Auftrag des Fürstentums Liechtenstein übernimmt das Krebsregister Ostschweiz seit dem 1. Januar 2011 auch die Krebsregistrierung des Fürstentums. Die meisten Daten stammen aus Liechtenstein und der Schweiz. Bitte übermitteln Sie Krebsdaten von Patienten mit Wohnsitz in Liechtenstein an das Krebsregister Ostschweiz (KROCH). Die Liechtensteiner Patientinnen und Patienten müssen über die Übermittlung der Daten an das KROCH informiert werden und das Patienteninformationsdatum muss dorthin mitgeschickt werden.

Bei Fragen zur Registrierung von Krebspatientinnen und Patienten mit Wohnsitz in Liechtenstein wenden Sie sich bitte an das Krebsregister Ostschweiz <https://ostschweiz.krebsliga.ch/krebsregister-ostschweiz-forschung/>.

Falls wir Patientinnen und Patienten behandeln, die in einer anderen Klinik oder Praxis diagnostiziert wurden, müssen wir dann die Patientinnen und Patienten nochmals informieren bzw. woher wissen wir als behandelnde Klinik bzw. medizinische Fachperson, dass schon informiert wurde?

Die Ärztin/der Arzt, die/der der/dem betreffenden Patientin/Patienten die Diagnose eröffnet, ist für die Patienten-

information nach KRG verantwortlich (mündliche Information inkl. Abgabe der Patienteninformationsbroschüre). Falls die Diagnoseeröffnung nicht in ihrer Klinik/durch Sie erfolgt ist, sondern in einer anderen Praxis/Klinik, kann davon ausgegangen werden, dass die betreffende Patientin bzw. der Patient bereits informiert worden ist. Sie müssen diesbezüglich nichts unternehmen. Sie müssen in diesem Fall lediglich die Behandlungsdaten/Daten zum Krankheitsverlauf an das zuständige Krebsregister übermitteln (Meldepflicht). Sollte dem Krebsregister kein Patienteninformationsdatum vorliegen bzw. kann es dieses auch nicht in Erfahrung bringen, werden die übermittelten Daten nicht registriert. Dadurch wird sichergestellt, dass die Rechte der Patientin/des Patienten in jedem Fall gewahrt werden.

Einschlusskriterien und Meldepflicht

Weshalb gibt es eine Meldepflicht für Krebserkrankungen?

Mit den unter dem KRG zu registrierenden Angaben soll sichergestellt werden, dass die für eine bevölkerungsbezogene Beobachtung von Krebserkrankungen notwendigen Daten flächendeckend, vollzählig und vollständig erhoben werden. Dies ist nur über die gesetzlich vorgesehene Einführung einer Meldepflicht von diagnostizierten Krebserkrankungen für Ärztinnen und Ärzte, Spitäler, Labore und andere private oder öffentliche Institutionen des Gesundheitswesens zu erreichen.

Wer ist verantwortlich für die Meldung?

Die Verantwortung für die korrekte und fristgerechte Meldung trägt die selbstständig tätige Ärztin/der selbstständig tätige Arzt oder die Leitung der betreffenden Institution im Falle einer im Anstellungsverhältnis ausgeführten Tätigkeit. Die Meldung der Daten an das kantonale Krebsregister bzw. das Kinderkrebsregister kann an eine andere Person delegiert werden, die Verantwortung wird dabei aber nicht übertragen.

Was muss gemeldet werden?

Die meldepflichtigen Krebserkrankungen sind im *Anhang 1 der Krebsregistrierungsverordnung (KRV)* aufgelistet. Es wird zwischen erwachsenen Patientinnen und Patienten und Kindern und Jugendlichen unterschieden. Meldepflichtig sind ausschliesslich Daten zu bestätigten Diagnosen (Verdachtsfälle fallen nicht darunter).

Bei allen Patientinnen und Patienten (Erwachsene, Kinder und Jugendliche) sind – neben den für eine korrekte Datenzuordnung erforderlichen Angaben zur Person – Daten zur Diagnose und zur Erstbehandlung zu melden. Diese Daten werden im Krebsregistrierungsgesetz und der Verordnung als Basisdaten bezeichnet. Zudem sind sogenannte Zusatzdaten zu melden. Diese umfassen bei Kindern und Jugendlichen bis 19 Jahre Daten zum gesamten

Krankheits- und Behandlungsverlauf einschliesslich der Behandlungsergebnisse sowie Angaben zu Nachsorgeuntersuchungen. Bei Brust-, Darm-, oder Prostatakrebs bestehen die Zusatzdaten aus familiären oder fallbedingten Veranlagungen, Vor- und Begleiterkrankungen. Eine vollständige Liste aller dokumentationspflichtigen Variablen ist auf der NKRS Webseite zu finden.

Bitte beachten Sie: Falls Sie die diagnoseeröffnende Ärztin/der diagnoseeröffnende Arzt sind, muss Ihre Meldung zwingend das Datum der Information der Patientin/des Patienten beinhalten. Des Weiteren muss wenn immer möglich bzw. vorhanden, zur ein-eindeutigen Identifizierung der Patientin/des Patienten die AHVN13 angegeben sein.

Sind auch Verdachtsdiagnosen meldepflichtig?

Es sind nur gesicherte Diagnosen meldepflichtig. Die vorletzte Ausgabe des Schweizer Krebsbulletins (01/2020, Seite 79) enthält ein ausführliches Praxisbeispiel.

Muss ich als Ärztin/Arzt melden, wenn Patientinnen oder Patienten, die vor 2020 eine Erstdiagnose erhalten haben, 2020 oder später ein Rezidiv entwickeln?

Meldepflichtig nach Krebsregistrierungsgesetz (KRG) sind alle ab 01.01.2020 gestellte Erstdiagnosen (dazu gehören auch Zweitumore) und deren Rezidive/Metastasen/Transformationen (falls bekannt aufgrund der Relevanz für Diagnose und/oder Behandlung). Ein Rezidiv ist das Wiederauftreten einer früheren Krebserkrankung und gehört zur Erstdiagnose, die im genannten Beispiel vor 2020 und damit vor Inkrafttreten des KRG gestellt wurde. Ein Rezidiv, welches zu einer Erstdiagnose gehört, die vor 2020 gestellt wurde, ist nicht meldepflichtig. Die betreffenden Patientinnen und Patienten müssen auch nicht nach KRG informiert werden.

An wen muss gemeldet werden?

Bei Patientinnen und Patienten, welche zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 20 Jahre waren, wird an das Kinderkrebsregister gemeldet und bei Patientinnen und Patienten ab 20 Jahre wird an die kantonalen Krebsregister gemeldet. Die Meldung an das Kinderkrebsregister ist unabhängig davon, wo die Patientin oder der Patient zum Zeitpunkt der Diagnose wohnt. Hingegen werden bei Erwachsenen die Daten an das kantonale Krebsregister des Wohnkantons der Patientin oder des Patienten gemeldet. Eine Liste der kantonalen Krebsregister finden Sie auf der NKRS-Webseite.

Bitte beachten Sie: Falls Sie die diagnoseeröffnende Ärztin/der diagnoseeröffnende Arzt sind, muss Ihre Meldung zwingend das Datum der Information der Patientin/des Patienten beinhalten. Des Weiteren muss wenn immer möglich bzw. vorhanden, zur ein-eindeutigen Identifizierung der Patientin/des Patienten die AHVN13 angegeben sein.

Wann muss gemeldet werden?

Die Daten sind innerhalb von vier Wochen nach deren Erhebung von den meldepflichtigen Personen bzw. Institutionen dem Kinderkrebsregister bzw. den kantonalen Krebsregistern zu melden.

Bitte beachten Sie: Falls Sie die diagnoseeröffnende Ärztin/der diagnoseeröffnende Arzt sind, muss Ihre Meldung zwingend das Datum der Information der Patientin/des Patienten beinhalten. Des Weiteren muss wenn immer möglich bzw. vorhanden, zur ein-eindeutigen Identifizierung der Patientin/des Patienten die AHVN13 angegeben sein.

In welcher Form muss gemeldet werden?

Das Krebsregistrierungsgesetz ist so ausgestaltet, dass der Aufwand für die Meldepflichtigen so gering wie möglich gehalten wird. So können Sie für die Meldung der Daten ans Krebsregister beispielsweise auch einfach Berichte senden, die Sie im Rahmen der üblichen medizinischen Dokumentation ohnehin zu erstellen haben (vgl. Art. 8 Abs. 2 KRV). Das Krebsregister übernimmt die Arbeit, die relevanten Informationen herauszusuchen und zu kodieren. Die Meldung kann z.B. per verschlüsselte E-Mail (HIN-Mail) erfolgen, zudem gibt es einen elektronischen Übermittlungsstandard. Möglicherweise bietet Ihr Informationssystem hierzu eine entsprechende Schnittstelle an.

Bitte beachten Sie: Falls Sie die diagnoseeröffnende Ärztin/der diagnoseeröffnende Arzt sind, muss Ihre Meldung zwingend das Datum der Information der Patientin/des Patienten beinhalten. Des Weiteren muss wenn immer möglich bzw. vorhanden, zur ein-eindeutigen Identifizierung der Patientin/des Patienten die AHVN13 angegeben sein.

Warum muss das Datum der Patienteninformation notiert und an das Krebsregister weitergeleitet werden?

Jede Patientin/jeder Patient hat das Recht, der Registrierung im Krebsregister zu widersprechen. Bevor ein Fall registriert wird, wartet das Krebsregister 3 Monate nach Meldung ab, ob ein Widerspruch geltend gemacht wird (sog. Karenzfrist, siehe Art. 17, KRV). Diese Karenzfrist gilt ab dem Tag der Information der Patientin/des Patienten. Fehlt das Datum der Patienteninformation dürfen im Krebsregister keine Daten der betreffenden Patientin/des betreffenden Patienten registriert werden.

Muss die Patientin/der Patient aktiv, das heisst mit einer Unterschrift, einer Registrierung seiner Daten zustimmen?

Nein. Für eine Registrierung wird keine aktive Zustimmung benötigt. Es gibt lediglich ein Widerspruchsrecht, das von der Patientin/dem Patienten unterschrieben werden muss. In diesem Fall wird eine Registrierung aktiv abgelehnt.

Ich bin Hausärztin/Hausarzt. Bin ich meldepflichtig und falls ja, welche Angaben muss ich übermitteln?

Falls Sie die diagnoseeröffnende Ärztin/der diagnoseeröffnende Arzt sind, sind sie meldepflichtig. Ihre Meldung muss zwingend die Versichertennummer (AHVN13) der betreffenden Patientin bzw. des betreffenden Patienten, das Datum der Information der Patientin/des Patienten über die Krebsregistrierung (siehe Informationspflicht) sowie die gesicherte Diagnose beinhalten.

Kann eine Verletzung der Meldepflicht Folgen haben?

Bei der Meldepflicht gemäss Krebsregistrierungsgesetz handelt es sich um eine Berufspflicht im Sinne von Art. 40 des Medizinalberufegesetzes (MedBG). Die Aufsicht über die Einhaltung der Meldepflicht liegt bei den kantonalen Behörden. Art. 40 MedBG gilt für alle in eigener fachlicher Verantwortung tätigen universitären Medizinalpersonen. Der Kanton kann sich jedoch bei einer allfälligen Missachtung der Meldepflicht auch auf das kantonale Gesundheitsrecht stützen und entsprechende Massnahmen anordnen.

Steht die Meldepflicht nicht im Widerspruch zum Berufs- und Arztgeheimnis?

Die meldepflichtige Ärztin und der meldepflichtige Arzt sind verpflichtet, das Berufs- oder Arztgeheimnis zu wahren. Sie müssen alle erhaltenen Informationen vertraulich behandeln. Grundsätzlich dürfen sie ohne Einwilligung keine Informationen an Dritte weitergeben (Art. 321 Strafgesetzbuch (StGB)). Eine Ärztin oder ein Arzt darf Patientendaten weitergeben, wenn sie oder er über die Einwilligung der Patientin oder des Patienten verfügt, wenn ihre/seine vorgesetzte Behörde sie/ihn vom Berufsgeheimnis befreit hat oder wenn die Datenweitergabe in einem Gesetz explizit vorgesehen ist – was im Rahmen des Krebsregistrierungsgesetzes (KRG) und der Verordnung (KRV) erfolgt. Die an das zuständige Krebsregister weitergeleiteten Dokumente dürfen jedoch nur Informationen enthalten, die im Zusammenhang mit der Krebserkrankung stehen (Art. 8 Abs. 2 KRV).

Pathologieinstituten, die nicht an ein Spital angeschlossen sind, liegt i.d.R. keine AHV-Nummer vor. Gibt es eine gesetzliche Verpflichtung zur Übermittlung der AHV-Nummer für diese Einrichtungen?

Die Meldepflicht nach Art. 3 KRG umfasst nicht sämtliche Daten nach Absatz 1 sondern nur jene, die in das jeweilige fachliche Zuständigkeitsgebiet fallen (gemäss Erläuterungen zu Art. 3 Abs. 3 Bst a KRG). Das bedeutet, Pathologinnen und Pathologen sind nicht dazu verpflichtet, fehlende AHVN13 bei der ZAS abzufragen und zu ergänzen.

Als eindeutiger Personenidentifikator dient die AHVN13 in der Krebsregistrierung jedoch nicht nur dazu, die registrierten Daten mit anderen Datenquellen (Zentrale Ausgleichsstelle (ZAS), Todesursachenstatistik, Früherkennungsprogramme etc.) abzugleichen, sondern sie hilft

auch den Krebsregistern, eintreffende Daten aus unterschiedlichen Quellen effizient und korrekt dem jeweiligen Fall zuzuordnen.

Deshalb soll die AHVN13 aus Gründen der Qualitätssicherung, wenn immer möglich bzw. vorhanden, von Pathologieinstituten - ebenso wie von allen übrigen meldepflichtigen Personen und Organisationen - in die Meldung integriert werden.

Schilddrüsenknoten werden gemäss EU-TIRADS sonographisch gescreent und je nach Befund punktiert/biopsiert und dann gemäss Bethesda System oder THY zytologisch klassifiziert. Welche Schilddrüsenbefunde sind meldepflichtig?

Gemäss den in Europa geltenden Leitlinien gilt hier folgende Regelung:

- Histologisch gesicherte maligne Neoplasien sind immer meldepflichtig.
- Zytologisch diagnostizierte Bethesda I-V oder THY 1-4 ohne histologische Bestätigung sind nicht meldepflichtig (Anmerkung: bei Bethesda V oder THY 4 wird leitliniengemäss so gut wie immer chirurgisch reseziert und die Malignität in den meisten Fällen histologisch bestätigt; nach der histologischen Bestätigung besteht Meldepflicht).
- Zytologisch diagnostizierte Bethesda VI oder THY 5 sind auch ohne histologische Bestätigung meldepflichtig.

Meldepflicht und Widerspruch

Wie können die Patientinnen und Patienten einen Widerspruch gegen die Registrierung geltend machen?

Eine Patientin/ein Patient muss einen allfälligen Widerspruch bei einem kantonalen Krebsregister oder dem Kinderkrebsregister schriftlich geltend machen. Der Widerspruch muss folgende Angaben zur widersprechenden Person enthalten: Name und Vorname, Adresse, Geburtsdatum, AHV-Nummer, Datum und Unterschrift. Es ist NICHT ausreichend, dass eine Patientin/ein Patient der Ärztin/dem Arzt lediglich mitteilt, dass keine Registrierung gewünscht ist. Formulare zur Einreichung eines Widerspruchs finden sich auf den Seiten der Krebsregister (<https://www.nkrs.ch/de/partner-gesundheitswesen/krebsregister/>).

Kann eine Patientin/ein Patient jederzeit einen Widerspruch einlegen?

Ja! Wird der Widerspruch innert drei Monaten nach der Diagnose eingelegt, werden keine Daten im Krebsregister erfasst. Wird der Widerspruch später eingelegt, werden die vorhandenen Daten anonymisiert.

Bekommt die Patientin/der Patient eine Bestätigung des Widerspruchs?

Ja! Hat eine Patientin/ein Patient einen Widerspruch gegen die Registrierung eingelegt, wird vom zuständigen Krebsregister eine schriftliche Bestätigung verschickt.

Besteht die Meldepflicht auch dann, wenn die Ärztin/der Arzt von der Patientin/dem Patienten darüber informiert wurde, dass er/sie Widerspruch eingelegt hat bzw. dies noch tun wird? Ist in diesem Fall eine Meldung nicht gesetzeswidrig?

Der Widerspruch richtet sich gegen die Registrierung und die Aufbewahrung der Daten im Krebsregister, nicht gegen die Meldung. Die Meldepflicht besteht für die Leistungserbringer selbst dann, wenn der Patient mündlich erläutert, dass er ein Veto einlegen will. Es gibt nur eine einzige Ausnahme von der Meldepflicht (Art. 6, Abs. 2 KRV). Nämlich dann, wenn die Patientin oder der Patient der Ärztin oder dem Arzt die durch das Krebsregister ausgestellte Bestätigung des Widerspruchs vorlegt.

Datenübermittlung & Datenschutz

Was ist bezüglich des Datenschutzes bei der Datenübermittlung grundsätzlich zu beachten?

Gesundheitsdaten sind durch das Datenschutzgesetz (DSG) geschützt und müssen nach dessen Grundsätzen bearbeitet werden. Bei einer widerrechtlichen Bearbeitung von Gesundheitsdaten können die betroffenen Personen eine Zivilklage anstreben (Art. 15 Abs. 4 DSG). Diese Möglichkeit besteht zusätzlich zur Strafanzeige gemäss Artikel 321 StGB. Die meldepflichtigen Personen und Institutionen sind verpflichtet, den Datenaustausch mit den zuständigen Krebsregistern in verschlüsselter Form sicherzustellen. In Frage kommt beispielsweise die Datenübermittlung an das zuständige Krebsregister über den Dienst HIN (Health Info Net). Meldungen in Papierform unterliegen dem Postgeheimnis nach Artikel 321^{ter} des StGB. Die Meldung der Daten an das Krebsregister kann an eine andere Person delegiert werden, die Verantwortung wird dabei aber nicht übertragen. Die mit dem Vollzug beauftragten Personen unterstehen beim Vollzug des Krebsregistrierungsgesetzes (KRG) der Schweigepflicht nach Artikel 29 KRG. Bei Verletzung der Schweigepflicht kommen Art. 320 StGB (Verletzung des Amtsgeheimnisses) oder/und Artikel 321^{bis} StGB (Berufsgeheimnis in der Forschung am Menschen) zur Anwendung.

Die AHV-Nummer ist überlicherweise nicht Bestandteil der Arzt-Korrespondenz, soll aber dem Krebsregister für eine ein-eindeutige Identifikation übermittelt werden. Darf ein Arztbrief oder andere Dokumente, die an Arztkollegen und das Krebsregister weitergeleitet werden die AHV-Nummer enthalten?

Das am 1. Januar 2020 vollständig in Kraft getretene Krebsregistrierungsgesetz (KRG) sowie die Krebsregistrierungsverordnung regeln unter anderem den Kreis der Meldepflichtigen, die zu meldenden Daten, die Rechte der Patienten (insbesondere das Widerspruchsrecht), die Organisation der kantonalen Krebsregister, des Kinderkrebsregisters und der nationalen Krebsregistrierungs-

stelle sowie die Grundsätze der Datenbearbeitung. Art. 30 KRG regelt die Datenbekanntgabe und sieht vor, dass die für den Vollzug dieses Gesetzes zuständigen Stellen von Bund und Kantonen sowie Organisationen und Personen des öffentlichen oder des privaten Rechts sich gegenseitig Personendaten bekannt geben dürfen, wenn dies für die Erfüllung der ihnen nach diesem Gesetz übertragenen Aufgaben erforderlich ist.

Wird ein Dokument in Erfüllung der Meldepflicht an das Krebsregister gerichtet, zugleich aber auch in Kopie an weitere behandelnde Ärzte geschickt, lässt sich bezüglich einer dadurch erfolgten Bekanntgabe der AHV-Nummer Folgendes festhalten: Die Leistungserbringer sind gemäss Art. 83 des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung berechtigt, die AHV-Nummer für die Erfüllung ihrer gesetzlichen Aufgaben systematisch zu verwenden. Insbesondere erfolgt die Fakturierung regelmässig unter Angabe der AHV-Nummer. Enthält ein Dokument, das – im Original oder in Kopie – an einen weiteren behandelnden Arzt geht, die AHV-Nummer des Patienten, wird daher nichts bekanntgegeben, von dem der Empfänger nicht bereits Kenntnis hat oder jederzeit Kenntnis erhalten kann. Somit darf die AHV-Nummer in einem Dokument enthalten sein, das im Original oder in Kopie an einen behandelnden Arzt geht. Anders verhält es sich, wenn Personen oder Institutionen vom betreffenden Dokument Kenntnis erhalten, die zur systematischen Verwendung der AHV-Nummer nicht berechtigt sind. Hier kommen die allgemeinen Grundsätze des Datenschutzrechts zum Tragen. Die Bekanntgabe von Personendaten, zu denen auch die AHV-Nummer gehört, ist nur bei Vorliegen eines Rechtfertigungsgrunds (beispielsweise die Einwilligung des Patienten) zulässig.

Finanzierung

Werden die Zeiten für die Information der Patientinnen und Patienten zur Krebsregistrierung sowie die Meldungen für die Registrierung vergütet?

Das Krebsregistrierungsgesetz ist so ausgestaltet, dass der Aufwand für die Meldepflichtigen so gering wie möglich gehalten wird. So können Sie für die Meldung der Daten ans Krebsregister beispielsweise auch einfach Berichte senden, die Sie im Rahmen der üblichen medizinischen Dokumentation ohnehin zu erstellen haben (vgl. Art. 8 Abs. 2 KRV). Das Krebsregister übernimmt die Arbeit, die relevanten Informationen herauszusuchen und zu kodieren. Die Meldung kann z.B. per verschlüsselte E-Mail (HIN-Mail) erfolgen, zudem gibt es einen *elektronischen Übermittlungsstandard*. Möglicherweise bietet Ihr Praxisinformationssystem hierzu eine entsprechende Schnittstelle an. Bitte denken Sie daran, die Versichertennummer (AHVN13) – wenn Sie über diese verfügen – sowie das Datum, an welchem Sie die Patientin bzw. den Patienten über die Krebsregistrierung informiert haben (falls dies in Ihre Zuständigkeit fällt) zu Ihrer Meldung hinzuzufügen.

In der Botschaft zum Krebsregistrierungsgesetz, die dem Bundesrat im Herbst 2014 zusammen mit dem Entwurf des Bundesgesetzes mit dem Antrag auf Zustimmung unterbreitet wurde, wird deutlich darauf hingewiesen, dass die Meldung der Daten nicht entschädigt wird. Der Entwurf des Krebsregistrierungsgesetzes wurde im Parlament diskutiert und das Gesetz dann – wie im Entwurf vorgesehen ohne Entschädigung der Meldung der Daten – im März 2016 beschlossen.

Die Begründung dafür lässt sich folgendermassen zusammenfassen:

- Die Meldung der Daten wird nicht entschädigt, da es sich dabei um Daten handelt, die ohnehin im Rahmen der klinischen Behandlung anfallen bzw. erhoben werden müssen.
- Die Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) wird zudem Hilfsmittel für die einheitliche und standardisierte Erhebung und Übermittlung der Daten zur Verfügung stellen (Art. 18 Bst. a KRG). Dadurch soll der Aufwand für die meldepflichtigen Personen und Institutionen weiter reduziert werden.
- Die zunehmend digitale Dokumentation von Daten zum klinischen Verlauf auf Ebene der meldepflichtigen Personen und Institutionen wird die Meldung und Übermittlung der Daten an die Krebsregister künftig zusätzlich vereinfachen.

Da Ihre Frage, unter welcher Position Sie als Ärztin den in der Praxis entstehenden Aufwand abrechnen können, die Anwendung des bestehenden bzw. des künftigen neuen Tarifs der aktuell in Diskussion befindlichen ambulanten Ta-

rifstruktur betrifft, empfehlen wir Ihnen, sich diesbezüglich an die FMH zu wenden. Auch dann, wenn Sie der Meinung sind, es brauche eine neue Tarifposition für den KRG-Aufwand. Denn die FMH kann als Tarifpartner diese Forderung in die Tarifverhandlungen einbringen, wenn sie es für nötig erachtet. Falls die FMH der Meinung ist, die bestehenden Tarifpositionen genügen, dann bekommen sie dort die Information, wie Sie Ihre Leistung abrechnen können.

Kontaktstellen für Meldepflichtige

Wen kann ich als meldepflichtige Person oder Institution bei Fragen kontaktieren?

Bei Fragen zum KRG oder zur KRV:

Bundesamt für Gesundheit (BAG) (simone.bader@bag.admin.ch)

Bei Fragen zu Datenstruktur, Patienteninformation, Patientenrechten:

Nationale Krebsregistrierungsstelle (NKRS) (nkrs@nicer.org)

Kinderkrebsregister (kinderkrebsregister@ispm.unibe.ch)

Bei Fragen zur Datenübermittlung:

Kantonale Krebsregister

(Adressen auf der NKRS Internetseite)

Kinderkrebsregister (kinderkrebsregister@ispm.unibe.ch)

Korrespondenz:

Dr. Anita Feller, Epidemiologin

Dr. Ulrich Wagner, Direktor NICER & NKRS

Nationale Krebsregistrierungsstelle

c/o NICER – c/o Universität Zürich

Hirschengraben 82, CH-8001 Zürich, nkrs@nicer.org

Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques en vigueur depuis janvier 2020 - Réponses aux questions fréquemment posées

Anita Feller, PhD, et Dr. Ulrich Wagner
NICER & ONEC, Zurich

La loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques (LEMO) et l'ordonnance correspondante de la LEMO sont entrées en vigueur le 1^{er} janvier 2020. Depuis cette date, les personnes et les institutions impliquées dans le diagnostic ou le traitement du cancer ou de certains précurseurs

du cancer doivent déclarer des données sur les diagnostics au registre du cancer concerné à partir du 1^{er} janvier 2020. La responsabilité de l'établissement de rapports corrects et en temps opportun incombe au médecin ou à la direction médicale de l'hôpital ou de l'institution concernée.



Nationale Krebsregistrierungsstelle
Organe national d'enregistrement du cancer
Servizio nazionale di registrazione dei tumori
National Agency for Cancer Registration



L'Office fédéral de la santé publique et l'Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC) ont informé toutes les institutions et organisations concernées par l'obligation de s'inscrire en quatre vagues d'information sur la loi et les obligations associées. Afin de permettre aux agents déclarants d'accéder plus facilement aux informations nécessaires, le contenu des vagues d'informations a été transféré dans une liste de FAQ et complété par des questions supplémentaires. Les FAQ publiées ici sont également disponibles pour ceux qui sont tenus de s'inscrire et les autres parties intéressées sur le site Web de l'Organe national d'enregistrement du cancer (*Organe national d'enregistrement du cancer*) (en ligne et en téléchargement PDF). Les réponses aux nouvelles questions supplémentaires seront rapidement intégrées par l'Organe national d'enregistrement du cancer.

Enregistrement du cancer à partir du 01.01.2020

Quelles sont les nouveautés à compter du 1^{er} janvier 2020?

La Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO est entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2020. Il en résulte les modifications suivantes:

- Tous les cantons sont tenus d'enregistrer le cancer.
- Tous les cancers et leurs stades préliminaires (à l'exception des basaliomes et de certaines formes à comportement bénin ou incertain/inconnu) sont enregistrés.
- Le patient doit être informé verbalement et par écrit de l'enregistrement du cancer.
- Le patient peut s'opposer à l'enregistrement du cancer. L'opposition d'un patient à l'enregistrement doit être formulée par écrit dans un registre du cancer.
- Le complexe de traitement initial est enregistré pour tous les cancers à déclarer.
- Certaines maladies concomitantes et prédispositions aux tumeurs colorectales, au cancer du sein et de la prostate sont enregistrées.
- Les registres du cancer ne sont plus autorisés à enregistrer activement sur place les informations dans les hôpitaux et les cabinets médicaux. Au lieu de cela, nous

comptons sur le soutien des hôpitaux et des cabinets médicaux. Ils sont tenus d'envoyer les documents pertinents au registre concerné.

- Tous les rapports doivent être effectués dans les 4 semaines suivant la collecte des données pertinentes.
- De nouvelles informations sont collectées:
 - Date à laquelle le patient a été informé de l'enregistrement du cancer
 - numéro d'assurance AVS (NAVS13)
 - «Nouvelles» informations supplémentaires sur le cancer (voir «Que faut-il déclarer?»)

Remarque importante: Bien qu'il existe une obligation de déclaration conformément à la Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques (LEMO) uniquement pour les diagnostics initiaux effectués à partir du 01.01.2020, nous aimerions vous demander de continuer à signaler les diagnostics initiaux précédemment effectués. Les registres cantonaux du cancer ont reçu une licence de la Commission cantonale d'éthique de Zurich (BASEC n°2022 reste valable). L'objectif est d'éviter un manque de données dû au changement de système dans l'enregistrement des données. Le permis s'applique à la collecte de données auprès de patients résidant en Suisse (au moment du diagnostic initial) à l'exception des cantons de Schaffhouse et de Schwytz, car l'enregistrement des maladies oncologiques dans ces cantons n'a commencé qu'en 2020.

Obligation de fournir des informations

Qui est responsable d'informer le patient de l'enregistrement du cancer?

Le médecin spécialiste qui signale le diagnostic est chargé d'informer le patient. Idéalement, les informations sont transmises par une personne connue du patient ou avec laquelle il existe une relation de confiance. Les informations d'enregistrement du cancer doivent être fournies par écrit et oralement. L'ONEC fournit des brochures en 14 langues pour les informations écrites. Les brochures peuvent être commandées dans les trois langues nationales allemand, français et italien, ainsi qu'en anglais. Les autres versions linguistiques sont disponibles en téléchargement au format PDF. La brochure en allemand, français, italien et anglais

Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC):

Organe national d'enregistrement du cancer, géré par la Confédération, est l'agence qui définit les normes d'enregistrement des maladies oncologiques et où convergent les données sur tous les cancers survenus en Suisse. Il vérifie la qualité des données et les rapporte aux registres du cancer. L'Organe national d'enregistrement du cancer et le Registre du cancer de l'enfant sont responsables des rapports nationaux sur la santé. Le rapport sur la santé contient des considérations évaluatives sur la santé liée au cancer en Suisse dans le but de formuler des recommandations, telles que l'évaluation de la qualité du diagnostic et du traitement. La fondation «Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du Cancer (NICER)» a été mandatée par le Département fédéral de l'intérieur pour exécuter les tâches de l'Organe national d'enregistrement du cancer.

peut être commandée gratuitement sur le site Internet suivant: www.migesplus.ch/fr/publications/informations-sur-lenregistrement-des-maladies-tumorales.

Pourquoi les patients doivent-ils être informés verbalement et par écrit de l'enregistrement du cancer?

Les informations écrites et orales permettent de garantir que les patients comprennent ce que signifie l'enregistrement de leur diagnostic de tumeur et qu'ils ont la possibilité de s'opposer à cet enregistrement. Cette phase vise également à garantir aux patients la possibilité de poser des questions.

Quand le patient doit-il être informé de l'enregistrement du cancer?

Il est à la discrétion du professionnel de la santé de déterminer le moment approprié pour les informations. Cependant, les informations sur l'enregistrement du cancer doivent être fournies dès que possible après la transmission du diagnostic. Les informations d'enregistrement du cancer doivent être fournies par écrit et oralement. L'ONEC fournit des brochures en 14 langues pour des informations écrites. Les brochures peuvent être commandées dans les trois langues nationales allemand, français et italien, ainsi qu'en anglais. Les autres versions linguistiques sont disponibles en téléchargement au format PDF. La brochure en allemand, français, italien et anglais peut être commandée gratuitement sur le site Internet suivant: <https://www.migesplus.ch/fr/publications/informations-sur-lenregistrement-des-maladies-tumorales>.

De quoi le médecin doit-il informer?

Le médecin qui présente le diagnostic au patient ou au représentant légal (par exemple les parents) doit informer le patient des droits consacrés par la loi sur l'enregistrement du cancer, des mesures prises pour protéger les données personnelles et de la finalité de l'enregistrement du cancer. Cela signifie que le médecin est tenu d'informer verbalement la personne concernée ou son représentant légal de l'enregistrement des données au registre du cancer et du droit de la personne concernée de s'opposer à l'enregistrement. Le médecin doit documenter les informations du patient, y compris la date.

Sous quelle forme le médecin doit-il informer le patient?

Le médecin est tenu d'informer verbalement et par écrit le patient ou le représentant légal. Le médecin fournira au patient une brochure d'information patient pour les informations écrites. En collaboration avec le Registre du cancer de l'enfant, l'ONEC a préparé une brochure d'information pour les patients qui est disponible gratuitement pour les inscrits et les institutions. La brochure d'information patient peut être téléchargée ou commandée en 14 langues. Vous pouvez également trouver des informations détaillées sur les patients pour les enfants et les

adolescents sur le site Web du registre du cancer de l'enfant et pour les adultes sur le site Web de l'ONEC.

En tant que médecin diagnosticien, quels patients dois-je informer, qui ont un nouveau diagnostic à partir du 01.01.2020 ou tous les patients, c'est-à-dire aussi ceux diagnostiqués avant 2020 et toujours traités en 2020 ou après?

Selon la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques, tous les patients nouvellement diagnostiqués depuis le 1^{er} janvier 2020 doivent être informés de l'enregistrement du cancer. Cela signifie que tous les patients qui reçoivent un diagnostic initial en 2020 ou après doivent être informés verbalement et par écrit de l'enregistrement des maladies oncologiques. En revanche, les patients qui ont été diagnostiqués avant 2020 et qui sont toujours traités en 2020, par exemple, n'ont pas à être informés.

En tant que médecin, dois-je informer les patients qui ont reçu un diagnostic initial avant 2020 et qui développent une rechute en 2020 ou plus tard?

Tous les patients qui reçoivent un diagnostic initial en 2020 ou après doivent être informés oralement et par écrit par le médecin diagnosticien. Une récurrence indique la récurrence d'un cancer antérieur et fait partie du diagnostic initial, qui a été posé avant 2020 et donc avant l'entrée en vigueur de la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques dans l'exemple mentionné. Une rechute, qui fait partie d'un diagnostic initial posé avant 2020, n'est pas soumise à notification. Les patients concernés n'ont pas à être informés selon LEMO.

En tant que médecin, dois-je également informer les patients résidant à l'étranger de l'enregistrement du cancer qui sont venus en Suisse pour un traitement? Dois-je également le signaler ou non?

Les patients étrangers qui ne résident pas en Suisse ne sont pas couverts par la loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques. Cela signifie que les patients étrangers qui viennent en Suisse pour un traitement n'ont pas à être informés selon LEMO et ne sont pas tenus de se présenter.

Remarque importante: Au nom de la Principauté de Liechtenstein, le Registre du cancer de la Suisse orientale a également repris l'enregistrement du cancer de la Principauté depuis le 1^{er} janvier 2011. La plupart des données proviennent du Liechtenstein et de la Suisse. Veuillez soumettre les données sur le cancer des patients résidant au Liechtenstein au Registre du cancer de la Suisse orientale. Les patients du Liechtenstein doivent être informés du transfert des données au Registre du cancer de la Suisse orientale et la date d'information du patient doit y être envoyée. Si vous avez des questions concernant l'enregistrement des patients cancéreux résidant au Liechtenstein, veuillez contacter le registre du cancer de la Suisse orientale <https://ostschweiz.krebsliga.ch/krebsregister-ostschweiz-forschung/>.

Si nous traitons des patients qui ont été diagnostiqués dans une autre clinique ou pratique, nous devons informer à nouveau les patients ou comment, en tant que clinique de traitement ou spécialiste médical, savons-nous que ils ont déjà été informés?

Le médecin qui ouvre le diagnostic pour le patient en question est responsable de l'information du patient selon LEMO (informations orales, y compris la soumission de la brochure d'information du patient). Si le diagnostic n'a pas été ouvert dans votre clinique/par vous, mais dans une autre pratique/clinique, on peut supposer que le patient en question a déjà été informé. Vous n'avez rien à y faire. Dans ce cas, vous n'avez qu'à transmettre les données de traitement/données sur l'évolution de la maladie au registre du cancer responsable (obligation de déclaration). Si le registre du cancer n'a pas de date d'information sur le patient ou ne peut pas le découvrir, les données transmises ne seront pas enregistrées. Cela garantit que les droits du patient sont respectés dans tous les cas.

Critères d'inclusion et obligation de déclaration

Pourquoi existe-t-il une obligation de déclarer le cancer?

Les informations avant être enregistrées dans le cadre du RCE visent à garantir que les données nécessaires à l'observation de la population des maladies cancéreuses soient collectées de manière complète et intégrale. Cet objectif ne peut être atteint que grâce à l'introduction obligatoire de l'obligation de déclarer le cancer diagnostiqué pour les médecins, les hôpitaux, les laboratoires et autres établissements de santé privés ou publics.

Qui est responsable de la déclaration?

La responsabilité de la communication correcte et dans les délais revient au médecin indépendant ou à la direction de l'institution concernée dans le cas d'une activité exercée dans la relation de travail. La communication des données au registre cantonal du cancer ou au registre du cancer de l'enfant peut être déléguée à une autre personne, mais la responsabilité n'est pas transférée.

Que faut-il déclarer?

Les cancers à déclaration obligatoire sont énumérés à l'annexe 1 de l'ordonnance sur l'enregistrement du cancer. Une distinction est faite entre les patients adultes et les enfants et adolescents. Seules les données sur les diagnostics confirmés doivent être déclarées (les cas suspects ne sont pas inclus).

Pour tous les patients (adultes, enfants et adolescents), en plus des informations personnelles requises pour une affectation correcte des données, des données pour le diagnostic et le traitement initial doivent être déclarées. Ces données sont appelées données de base dans la loi sur l'enregistrement du cancer et l'ordonnance. Des données dites supplémentaires doivent également être déclarées. Chez les

enfants et les adolescents jusqu'à 19 ans, cela comprend des données sur l'ensemble de l'évolution de la maladie et du traitement, y compris les résultats du traitement, ainsi que des informations sur les examens de suivi. Dans le cas du cancer du sein, du côlon ou de la prostate, les données supplémentaires se composent de dispositions familiales ou liées au cas, de maladies antérieures et concomitantes. Une liste complète peut être trouvée sur le *site Web de l'ONEC*.

Important: Si vous êtes le médecin diagnostiquant, votre rapport doit contenir la date à laquelle le patient a été informé. De plus, chaque fois que cela est possible ou disponible, l'NAVS13 doit être spécifié pour une identification sans ambiguïté du patient.

Dois-je signaler en tant que médecin si les patients qui ont reçu un diagnostic initial avant 2020 développent une rechute en 2020 ou après?

Tous les premiers diagnostics effectués à partir du 01.01.2020 (y compris les deuxièmes tumeurs) et leurs rechutes/métastases/transformations (s'ils sont connus en raison de leur pertinence pour le diagnostic et/ou le traitement) sont soumis à notification conformément à la Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques. Une récurrence est la récurrence d'un cancer antérieur et fait partie du diagnostic initial, qui a été posé avant 2020 et donc avant l'entrée en vigueur de LEMO dans l'exemple mentionné. Une rechute, qui fait partie d'un diagnostic initial posé avant 2020, n'est pas soumise à notification. Les patients concernés n'ont pas à être informés selon LEMO.

Les diagnostics présomptifs doivent-ils également être signalés?

Seuls les diagnostics confirmés doivent être signalés. L'avant-dernier numéro du Bulletin Suisse du Cancer (01/2020, page 79) contient un exemple pratique détaillé.

À qui doit-on adresser la déclaration?

Les patients âgés de moins de 20 ans au moment du diagnostic sont déclarés au registre du cancer de l'enfant et les patients âgés de 20 ans et plus au registre cantonal du cancer. Le rapport au registre du cancer de l'enfant est indépendant de l'endroit où vit le patient au moment du diagnostic. En revanche, chez l'adulte, les données sont communiquées au registre cantonal du cancer du canton dans lequel vit le patient.

Important: Si vous êtes le médecin diagnostiquant, votre rapport doit contenir la date à laquelle le patient a été informé. De plus, chaque fois que cela est possible ou disponible, l'NAVS13 doit être spécifié pour une identification sans ambiguïté du patient.

Quand doit être faite la déclaration?

Les données doivent être déclarées au registre du cancer de l'enfant ou au registre cantonal du cancer par les personnes ou institutions soumises à l'obligation de déclaration dans les quatre semaines suivant leur collecte.

Important: Si vous êtes le médecin diagnostiquant, votre rapport doit contenir la date à laquelle le patient a été informé. De plus, lorsque cela est possible ou disponible, l' NAVS13 doit être spécifié pour une identification sans ambiguïté du patient.

Sous quelle forme la déclaration doit-elle être effectuée?

La loi sur l'enregistrement du cancer est conçue de manière à ce que l'effort pour ceux qui sont tenus de signaler soit le moins contraignant possible. Par exemple, pour déclarer les données au registre du cancer, vous pouvez simplement envoyer des rapports que vous devez de toute façon compiler dans le cadre de la documentation médicale habituelle (voir article 8, paragraphe 2, OEMO). Le Registre du cancer fait le travail de recherche et de codage des informations pertinentes. Le message peut être adressé par exemple via le courrier électronique crypté (HIN-Mail), il existe également une *norme de transmission électronique*. Votre système d'information peut offrir une interface appropriée pour cette démarche.

Important: Si vous êtes le médecin diagnostiquant, votre rapport doit contenir la date à laquelle le patient a été informé. De plus, lorsque cela est possible ou disponible, l' NAVS13 doit être spécifié pour une identification sans ambiguïté du patient.

Pourquoi la date de l'information du patient doit-elle être notée et transmise au registre du cancer?

Chaque patient a le droit de s'opposer à l'inscription au registre du cancer. Avant qu'un cas ne soit enregistré, le registre du cancer attend 3 mois après la notification d'une objection (soi-disant délai d'attente, voir art. 17, OEMO). Cette période d'attente s'applique à compter du jour où le patient est informé. Si la date des informations du patient est manquante, aucune donnée du patient concerné ne peut être enregistrée dans le registre du cancer.

Le patient doit-il accepter activement, c'est-à-dire avec une signature, d'enregistrer ses données?

Non. Aucune approbation active n'est requise pour l'enregistrement. Il n'y a qu'un seul droit d'opposition, qui doit être signé par le patient. Dans ce cas, l'enregistrement est activement rejeté.

Je suis médecin généraliste. Dois-je me déclarer et si oui, quelles informations dois-je fournir?

Si vous êtes le médecin qui ouvre le diagnostic, vous devez le signaler. Votre rapport doit contenir le numéro d'assurance du patient (NAVS13), la date à laquelle le patient a été informé de l'enregistrement du cancer (voir Obligation de déclarer), et le diagnostic confirmé.

Une violation de l'obligation de déclaration peut-elle avoir des conséquences?

L'obligation d'enregistrement en vertu de la loi sur l'enregistrement du cancer est une obligation professionnelle au sens de l'article 40 de la loi sur les professions médi-

cales (MedBG). Les autorités cantonales sont chargées de contrôler le respect de l'obligation de déclaration. L'article 40 de la loi sur les professions médicales s'applique à tout le personnel médical universitaire travaillant sous leur propre responsabilité professionnelle, mais si l'obligation de déclaration n'est pas respectée, le canton peut également se prévaloir de la loi cantonale sur la santé et ordonner des mesures appropriées.

Le devoir de déclarer n'est-il pas contraire au secret professionnel et médical?

Le médecin qui est tenu de déclarer est tenu de respecter le secret professionnel ou médical. Vous devez garder toutes les informations reçues confidentielles. En principe, ils ne peuvent transmettre aucune information à des tiers sans leur consentement (article 321 du Code pénal (StGB)). Un médecin peut divulguer des données sur le patient s'il y consent, si son supérieur l'a exempté du secret professionnel ou si le transfert de données est explicitement prévu par une loi - qui entre dans le champ d'application de la Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO et ordonnance de la LEMO (ou OEMO). Cependant, les documents transmis au registre du cancer responsable ne peuvent contenir que des informations relatives au cancer (Art. 8, al. 2, OEMO).

Les instituts de pathologie qui ne sont pas connectés à un hôpital n'ont généralement pas de numéro NAVS. Existe-t-il une obligation légale de fournir le numéro AVS pour ces établissements?

L'obligation de déclaration conformément à l'article 3 de l'LEMO ne comprend pas toutes les données conformément au paragraphe 1, mais uniquement celles qui relèvent de leur domaine de responsabilité respectif (selon les explications de l'article 3, paragraphe 3, a, de l'LEMO). Cela signifie que les pathologistes ne sont pas obligés d'interroger et de compléter l'NAVS13 manquant au Centrale de Compensation (CdC).

En tant qu'identifiant de personne unique, l'NAVS13 sert non seulement à l'enregistrement du cancer pour comparer les données enregistrées avec d'autres sources de données (bureau central de compensation, statistiques sur les causes de décès, programmes de détection précoce, etc.), mais aide également les registres du cancer à obtenir efficacement et correctement des données provenant de différentes sources à attribuer au cas respectif.

Par conséquent, pour des raisons d'assurance qualité, l'NAVS13 devrait, chaque fois que cela est possible ou disponible, être intégré dans le rapport par les instituts de pathologie - ainsi que par toutes les autres personnes et organisations à déclaration obligatoire.

Les nodules thyroïdiens sont soumis à un examen échographique selon EU-TIRADS et perforés/biopsiés en fonction des résultats, puis classés cytologiquement selon

le système Bethesda ou THY. Quels résultats thyroïdiens doivent être notifiés?

Selon les directives applicables en Europe, la réglementation suivante s'applique:

- Les néoplasmes malins confirmés histologiquement sont toujours à déclaration obligatoire.
- Bethesda I-V ou THY 1-4 diagnostiqué cytologiquement sans confirmation histologique ne doit pas être déclaré (**Remarque:** avec Bethesda V ou THY 4, la résection est pratiquement toujours effectuée et la tumeur maligne est confirmée histologiquement dans la plupart des cas; après confirmation histologique, il existe une obligation de déclaration).
- Bethesda VI ou THY 5 diagnostiqué cytologiquement doit être rapporté même sans confirmation histologique.

Obligation de déclaration et objection

Comment les patients peuvent-ils déposer une objection à l'enregistrement?

Un patient doit déposer toute objection auprès d'un registre canton du cancer ou d'un registre du cancer de l'enfant par écrit. L'opposition doit contenir les informations suivantes sur la personne concernée: nom et prénom, adresse, date de naissance, numéro AVS, date et signature. Il ne suffit PAS qu'un patient dise simplement au médecin qu'aucune inscription n'est souhaitée. Les formulaires pour soumettre une objection sont disponibles sur le site Internet du registre du cancer (www.onec.ch/fr/partenaires-sante-publique/registres-tumeurs/).

Un patient peut-il déposer une objection à tout moment?

Oui! Si l'objection est déposée dans les trois mois suivant le diagnostic, aucune donnée n'est enregistrée dans le registre du cancer. Si l'objection est déposée ultérieurement, les données existantes seront anonymisées.

Le patient reçoit-il une confirmation de l'objection?

Oui! Si un patient s'est opposé à l'enregistrement, une confirmation écrite sera envoyée par le registre du cancer responsable.

Y a-t-il une obligation de signaler même si le médecin a informé le patient qu'il a déposé une objection ou qu'il le fera? Dans ce cas, un signalement n'est-il pas illégal?

L'objection concerne l'enregistrement et le stockage des données dans le registre du cancer, et non la déclaration. Le prestataire de services est tenu de déclarer même si le patient explique verbalement qu'il souhaite opposer son veto. Il n'y a qu'une seule exception à l'obligation de signaler (art. 6, paragraphe 2 OEMO). Autrement dit, lorsque le patient présente au médecin la confirmation de l'objection émise par le registre du cancer.

Transmission et protection des données

Que faut-il considérer concernant la protection des données lors du transfert de données?

Les données de santé sont protégées par la *Loi sur la protection des données (LPD)* et doivent être traitées selon ses principes. En cas de traitement illicite de données de santé, les personnes concernées peuvent engager une action civile (article 15, paragraphe 4, de la LPD). Cette possibilité existe en plus de la plainte pénale en vertu de l'article 321 de la LPD. Les personnes et les institutions à déclaration obligatoire sont tenues d'assurer l'échange crypté de données avec les registres du cancer responsables. Par exemple, la transmission de données au registre du cancer responsable via le service HIN (Health Info Net) est possible. Les rapports papier sont soumis au secret postal conformément à l'article 321ter du Code pénal. La déclaration des données au registre du cancer peut être déléguée à une autre personne, mais la responsabilité n'est pas transférée. Les personnes chargées de l'exécution sont soumises à la confidentialité conformément à l'article 29 de l'LEMO lors de la mise en œuvre de la Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO. En cas de violation de la confidentialité, l'article 320 du code pénal (violation du secret officiel) et/ou l'article 321bis du code pénal (secret professionnel dans la recherche sur les êtres humains) s'appliquent.

Le numéro AVS ne fait généralement pas partie de la correspondance du médecin, mais doit être envoyé au registre du cancer pour une identification sans ambiguïté. Une lettre au médecin ou d'autres documents transmis à des collègues et au registre du cancer peuvent-ils contenir le numéro AVS?

La Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO et ordonnance de la LEMO (ou OEMO), entrée en vigueur le 1^{er} janvier 2020, et l'ordonnance sur l'enregistrement du cancer régissent notamment le groupe des déclarants, les données à déclarer, les droits des patients (en particulier le droit d'opposition), l'organisation des registres cantonaux du cancer, le registre du cancer de l'enfant et l'agence nationale d'enregistrement du cancer et principes du traitement des données. L'article 30 de l'LEMO réglemente la divulgation des données et stipule que les autorités fédérales et cantonales chargées de l'application de la présente loi ainsi que les organisations et les personnes de droit public ou privé peuvent se communiquer mutuellement des données personnelles si cela est nécessaire pour la réalisation des tâches légalement attribuées.

Si un document est envoyé au registre du cancer conformément à l'obligation de déclaration, mais en même temps qu'une copie est également envoyée à d'autres médecins traitants, les informations suivantes peuvent être déclarées concernant la notification du numéro AVS qui en résulte: les prestataires de services ont le droit conformément à l'article 83 de la loi fédérale sur l'assurance maladie d'utiliser

systématiquement le numéro AVS pour l'accomplissement de leurs missions légales. En particulier, une facturation est effectuée régulièrement, avec mention du numéro AVS. Si un document – envoyé à un autre médecin traitant en version originale ou sous la forme d'une copie – contient le numéro NAVS du patient, rien n'est divulgué que le destinataire ne connaît pas ou ne peut obtenir à tout moment. Cela signifie que le numéro AVS peut être contenu dans un document envoyé à un médecin dans la version originale ou une copie. La situation est différente si des personnes ou des institutions sont mises au courant du document concerné et ne sont pas autorisées à utiliser systématiquement le numéro AVS. C'est là que les principes généraux du droit de la protection des données entrent en jeu. La divulgation de données personnelles, qui comprend également le numéro AVS, n'est autorisée que s'il existe une justification (par exemple, le consentement du patient).

Financement

Les délais sont-ils rémunérés dans le cadre de l'information des patients sur l'enregistrement du cancer ainsi que pour l'enregistrement?

La Loi sur l'enregistrement du cancer est conçue de telle manière que l'effort pour les personnes soumises à l'enregistrement soit maintenu aussi faible que possible. Par exemple, pour déclarer les données au registre du cancer, vous pouvez simplement envoyer des rapports que vous devez de toute façon compiler dans le cadre de la documentation médicale habituelle (voir article 8, paragraphe 2, OEMO). Le Registre du cancer fait le travail de recherche et de codage des informations pertinentes. Le message peut par exemple être adressé via le courrier électronique crypté (HIN-Mail), il existe également une norme de transmission électronique. Votre système d'information sur la pratique peut offrir une interface appropriée à cet effet. N'oubliez pas d'ajouter à votre rapport le numéro d'assurance (NAVS13) - si vous l'avez - et la date à laquelle vous avez informé le patient de l'enregistrement du cancer (si c'est votre responsabilité).

Dans le message sur la loi sur l'enregistrement du cancer, qui a été soumis au Conseil fédéral à l'automne 2014 avec le projet de loi fédérale avec la demande d'approbation, il est clairement indiqué que la communication des données n'est pas rémunérée. Le projet de loi sur l'enregistrement du cancer a été discuté au Parlement et la loi a été adoptée en mars 2016, comme prévu dans le projet sans compensation pour la communication des données.

La raison peut être résumée comme suit:

- La déclaration des données ne sera pas spécifiquement rémunérée car ce sont des données déjà générées ou qui doivent être collectées dans le cadre du traitement clinique.
- L'Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC) fournira également des outils pour la collecte et la

transmission uniformes et normalisées des données (art. 18 let. A LEMO). Cela vise à réduire davantage la charge de travail de ceux qui sont tenus de faire rapport et des institutions.

- La documentation de plus en plus numérique des données sur le parcours clinique au niveau des personnes et des institutions à déclarer simplifiera davantage la communication et la transmission des données au registre du cancer.

Étant donné que votre question sur la position sous laquelle vous, en tant que médecin, pouvez rendre compte du travail impliqué dans la pratique concerne l'application du nouveau tarif existant ou futur de la structure tarifaire ambulatoire actuellement en discussion, je vous recommande de contacter la FMH. Même si vous pensez qu'une nouvelle position tarifaire est nécessaire pour les dépenses de l'LEMO. En tant que partenaire de négociation collective, la FMH peut intégrer cette demande dans la négociation collective si elle le juge nécessaire. Si la FMH est d'avis que les positions tarifaires existantes sont suffisantes, elle recevra des informations sur la façon dont vous pouvez facturer votre service.

Points de contact pour les déclarants

En cas de questions, qui puis-je contacter en tant que personne ou institution chargée d'effectuer les déclarations?

Pour des questions sur la Loi sur l'enregistrement des maladies oncologiques LEMO et l'ordonnance de la LEMO (ou OEMO):

Office fédéral de la santé publique (OFSP)
(simone.bader@bag.admin.ch)

Pour des questions sur la structure des données, les informations sur les patients, les droits des patients:

Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC)
(onec@nicer.org)

Registre du cancer de l'enfant
(registretumeursenfants@ispm.unibe.ch)

Pour des questions sur le transfert de données:

Registres cantonaux des cancers
(adresses sur le site Internet de l'ONEC)

Registre du cancer de l'enfant
(registretumeursenfants@ispm.unibe.ch)

Correspondance:

Dr Anita Feller, Épidémiologiste
Dr Ulrich Wagner, Directeur NICER & ONEC
Organe national d'enregistrement du cancer (ONEC)
c/o NICER – c/o Universität Zurich
Hirschengraben 82, CH-8001 Zurich
onec@nicer.org

LYFE – LYMPHOMA FORUM OF EXCELLENCE

“What’s new in lymphoid neoplasias?”

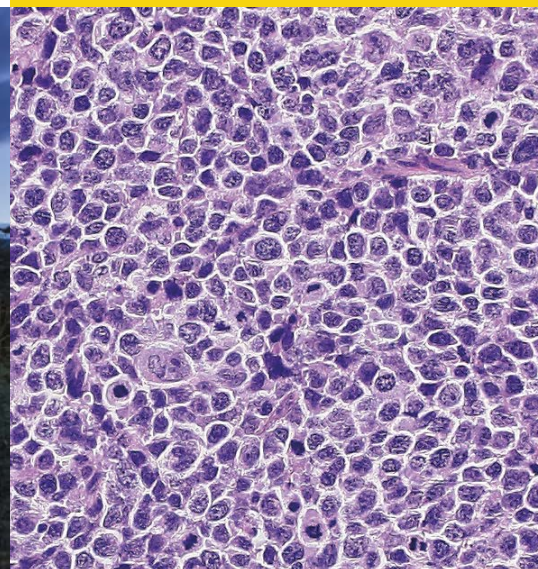
The LyFE course is accredited by the European Accreditation Council for Continuing Medical Education (EACCME)

The next LyFE course will take place in Bellinzona on February 5-7, 2021, starting mid-morning of Friday 5th.

Registration costs, accommodation, lunches and coffee breaks are covered.

Participants will have to cover only the travelling expenses and dinners.

A limited number of travel grants is available for participants coming from abroad.



Since 2004 the Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI) and the Foundation for the Institute for Oncology Research (IOR) organize a yearly course dedicated to lymphoid neoplasias, including myelomas. The program of the course, designed by lymphoma specialists, gives the participants the possibility to gain in-depth and updated knowledge in this complex field. A particular feature of the course is the fact that each participant has the possibility to present a clinical case, which is consequently discussed by a panel of experts. The limited number of attendees and the familiar environment contribute to create a constructive interaction between the faculty and the participants, which allows ample discussions and exchange of experience and expertise.

Accepted participants: *on a first-come/first-served basis*

For further information and registration (deadline: **30th November 2020**), you may contact:

LyFE Secretariat
Ospedale San Giovanni
6500 Bellinzona, Switzerland
Tel. +41 (0)91 811 86 66
sarahjane.ortelligiannakis@eoc.ch
www.lymphomaforum.ch

The course is supported by Educational Grants.



LYFE



Onkologiepflegepreis – Praxisprojekte – Onkologiepflege Schweiz

Die Onkologiepflege Schweiz gratuliert den Gewinnerinnen und Gewinnern des Onkologiepflegepreises 2020 – Praxisprojekte – sehr herzlich! Die Pflegepreise geben einen ausgezeichneten Einblick in die vielfältigen Möglichkeiten von Innovationen im Rahmen von Projekten in der onkologischen Pflege. Die Jury für die Evaluation der Praxisprojekte hat die eingereichten Projekte nach den festgelegten Kriterien und einem Punktesystem evaluiert. Zwei Projekte erhielten gleich viele Punkte. Deshalb wird der 3. Preis an zwei Preisträger/-innen verliehen.

Prix Soins en oncologie – Projets pratiques

Soins en Oncologie Suisse félicite les lauréates et lauréats du Prix Soins en oncologie 2020

Les prix des soins infirmiers donnent un excellent aperçu des nombreuses possibilités d'innovation dans le cadre de projets de soins infirmiers oncologiques.

Le jury chargé de l'évaluation des projets pratiques a évalué ceux-ci selon des critères établis et un système de points. Deux projets ont obtenu le même score. Le 3^e prix est donc attribué à deux lauréat-e-s.

Premio delle cure oncologiche – Progetti di studio

Cure Oncologiche Svizzera si congratula molto calorosamente con i vincitori del premio Cure Oncologiche 2020 – Progetti di studio! I premi per l'assistenza infermieristica offrono un'eccellente visione delle numerose possibilità di innovazione nel contesto dei progetti di assistenza infermieristica oncologica.

La giuria per la valutazione dei progetti di studio ha valutato i progetti presentati secondo i criteri stabiliti e un sistema a punti. Due progetti hanno ricevuto lo stesso numero di punti. Pertanto il 3^o premio viene assegnato a due vincitori.

1. Preis / 1^e prix / 1^o premio

Evaluation der Pflegesprechstunde «Gynäkologische Onkologie» im Stadtspital Waid und Triemli, Zürich

Évaluation de la consultation infirmière «Oncologie gynécologique» à l'Hôpital Waid et Triemli, Zürich

Valutazione della consulenza infermieristica «Oncologia ginecologica» presso l'ospedale della città di Waid e Triemli, Zurigo

Pia Mayer, BSc, stud. MSc, Pflegeexpertin Gynäkologie, Stadtspital Waid und Triemli, Zürich¹ und Fachhochschule St. Gallen²

Team: Jasmin Meichlinger², Andrea Kobleder², Anna Bernhard¹, Jasmina Bojanic¹, Marijeta Savic¹, Ursina Bavier¹, Beate Senn²

2. Preis / 2^e prix / 2^o premio

Supportive Ohrakupunktur / Acupuncture auriculaire de soutien / Supporto tramite agopuntura dell'orecchio

Danijela Simonovic-Juric, MAS Onkologische Pflege, Fachexpertin Pflege, Breast and Cancer Care Nurse, Klinik für Gynäkologie, Medizinbereich Frau-Kind, Universitätsspital Zürich

Team: Pflegefachfrauen der Tagesklinik, Oberärztin, Institut für komplementäre und integrative Medizin (IKI), fachführende Pflegeexpertin, Projektleitung

3. Preise / 3^e prix exæquo / 3^o premio

Chemotherapie-Pumpe selbständig zu Hause entfernen / Enlever la pompe de chimiothérapie de façon autonome à la maison / Rimuovere la pompa chemioterapica autonomamente a casa

Sara Burdet, MAS Patienten- und Familienedukation, Klinische Fachspezialistin, Medizinische Onkologie, Kantonsspital Winterthur Projektgruppe, Kantonsspital Winterthur

Dépistage, éducation et soutien: consultation infirmière pour les patients atteints d'un cancer ORL et traités par radiothérapie
Screening, Edukation und Unterstützung: Pflegerische Beratung für Patienten mit ORL-Tumoren mit Radio-Therapie
Screening, educazione e supporto: Consulenza infermieristica per pazienti con tumore otorinolaringoiatrico trattati con radioterapia

Rodrigo Cardoso, MScSI, Infirmier Clinicien Spécialisé, Service de Radio-Oncologie, CHUV | Centre hospitalier universitaire vaudois, Lausanne

Team: Nadia Fucina, Patricia Debarge, Rina Pistis, Florence Kaufmann, Odile Gagne-Chanson, Naima Meriah

Onkologiepflegepreis – Forschungsprojekte – AFG Onkologiepflege Prix Soins en oncologie – Projets de recherche Premio Cure Oncologiche – Progetti di ricerca

Die Akademische Fachgesellschaft Onkologiepflege gratuliert den Gewinnerinnen und Gewinnern des Onkologiepflegepreises 2020 – Forschungsprojekte – sehr herzlich! Eine Jury hat nach festgelegten Kriterien folgende drei Forschungsprojekte prämiert:

La Société académique de soins oncologiques félicite les lauréates et lauréats du Prix Soins en oncologie – Projets de recherche! Le jury a récompensé les trois projets de recherche suivants:

La Società Accademica di Cure Oncologiche si congratula molto calorosamente con i vincitori del premio di Cure Oncologiche 2020 - Progetti di ricerca! Una giuria ha premiato i seguenti tre progetti di ricerca secondo criteri definiti:

1. Preis / 1e prix / 1° premio

Symptom Navi Programm – Symptom Selbstmanagement bei ambulanten Krebstherapien

Programme Navi Symptômes – Autogestion des symptômes dans les thérapies anticancéreuses ambulatoires

Programma Symptom Navi – Autogestione dei sintomi nella terapia ambulatoriale contro il cancro

Marika Bana, MScN, PhD (cand), Forschungsassistentin, Hochschule für Gesundheit Freiburg

Dr. Karin Ribí, Wissenschaftliche Mitarbeiterin, Institut universitaire de formation et recherche en soins IUFRS, Lausanne - Leiterin Quality of Life Office der International Breast Cancer Study Group IBCSG, Bern

Prof. Solange Peters, MD, PhD, Professeure associée Unil, Cheffe du Service d'oncologie médicale, Centre hospitalier universitaire vaudois CHUV, Lausanne

Susanne Kropf-Staub, MScN, Pflegeexpertin Onkologie, Lindenhofgruppe Bern

Ernst Näf, MScN, Pflegeexperte APN Onkologie und Palliative Care, Solothurner Spitäler

Sabin Zürcher-Florin, MScN, Bereichsleitung Fachentwicklung Pflege, Lindenhofgruppe Bern

Lukas Bütikofer, PhD, Senior Statistiker, CTU Bern, Universität Bern

Prof. Manuela Eicher, Dr rer medic, Assoziierte Professorin, Institut universitaire de formation et recherche en soins IUFRS, Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois CHUV, Lausanne

2. Preis / 2e prix / 2° premio

Changes in attentional function in breast cancer patients from prior to through 12 months after surgery

Carmen Kohler-Benz, MS, Medical Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Chang Ming, MS, Nursing Science, Department of Clinical Research, University of Basel, Basel, Switzerland

Yu-Yin Allemann-Su, MS, Nursing Science, Department of Clinical Research, University of Basel, Basel, Switzerland

Marcus Vetter, MD, Medical Oncology, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Miyoon Jung, PhD, Indiana University, School of Nursing, Indianapolis, IN, USA

Misook Jung, PhD, Chungnam National University, College of Nursing, Daejeon, South Korea

Yvette Conley, PhD, University of Pittsburgh, School of Nursing, Pittsburgh, PA, USA

Steven Paul, PhD, University of California San Francisco, School of Nursing, San Francisco CA, USA

Christine Miaskowski, PhD, University of California San Francisco, School of Nursing, San Francisco CA, USA

Maria C. Katapodi, PhD, Nursing Science, Department of Clinical Research, University of Basel, Basel, Switzerland

3. Preis / 3ème prix / 3° premio

Le fardeau lié aux symptômes et les *symptom clusters*

Des patient(e)s atteint(e)s de cancer ORL et traité(e)s en radiothérapie

Symptombelastung und Symptomcluster

Bei Patientinnen und Patienten mit einer bösartigen Hals-Kopf Erkrankung und Radiotherapie

Gli effetti legati ai sintomi e i cluster dei sintomi

Nei pazienti con una malattia maligna della testa e del collo e radioterapia

Cosette Schuler, MScSI, infirmière clinicienne spécialisée en recherche clinique, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Frank Hof, MScSI, infirmier spécialiste clinique, soins ORL et trachéotomie, Hôpitaux Universitaires de Genève (HUG), Genève

Sara Colomer-Lahiguera, PhD, Post Doctorante, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et Institut Universitaire de formation et de recherche en soins (IUFRS), Lausanne

Rodrigo Cardoso, MScSI, infirmier clinicien spécialisé, service de radio-oncologie, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Patricia Debarge, infirmière cheffe d'unité, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Stefania Manciana, infirmière cheffe d'unité, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Françoise Ninane, MA MScN, Directrice des soins du département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Prof. Jean Bourhis, chef de service, service de radio-oncologie, département d'oncologie - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Lausanne

Prof. Manuela Eicher - Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) et Institut Universitaire de formation et de recherche en soins (IUFRS), Lausanne

Evaluation der Pflegesprechstunde «Gynäkologische Onkologie»

Den Patientinnen Sicherheit geben

Pia Mayer, Andrea Kobleder

Die Evaluation der gynäko-onkologischen Pflegesprechstunde am Stadtspital Waid und Triemli in Zürich zeigt den Wert der Sprechstunde für die Patientinnen und das interprofessionelle Behandlungsteam. Auch nicht ausreichend erfüllte Patientinnen-Bedürfnisse wurden durch die Evaluation aufgedeckt.

Frauen mit gynäkologischen Karzinomen haben oft viele Symptome wie z.B. Schmerzen, Fatigue, Angst oder Unsicherheit – einerseits wegen ihrer Erkrankung, andererseits jedoch auch als Nebenwirkungen der Operation, Chemo- und/oder Strahlentherapie [1, 2]. Ebenso beschreiben betroffene Frauen einen enormen Einfluss der Erkrankung auf ihr soziales Umfeld und ihre Lebensqualität [3].

An der Frauenklinik des Stadtspitals Waid und Triemli in Zürich wurde 2012 eine Pflegesprechstunde für Frauen mit Krebserkrankungen der Genitalorgane und der Brust eingeführt. Gründe dafür waren unter anderem, dass Patientinnen ihren Behandlungspfad nicht kannten, vor der ersten Chemotherapie sehr unsicher wirkten und Angehörige zu wenig miteinbezogen wurden. Die Pflegesprechstunde hat das Ziel, Patientinnen mit ihrem Behandlungspfad vertraut zu machen, zwischen stationärem und ambulantem Setting zu koordinieren und ein Unterstützungsnetz mit verschiedenen Dienstleistern aufzubauen. Angestrebt ist, die Adhärenz und das Selbstmanagement der Patientinnen zu fördern, informierte Entscheidungen zu ermöglichen und Spital-Notfalleintritte zu reduzieren. Jede Patientin kann die Pflegesprechstunde besuchen, die von spezialisierten Pflegefachpersonen (z.B. Fachberaterin mit Nachdiplom Onkologiepflege oder Breast Care Nurse) geleitet wird. Um die Pflegequalität zu überprüfen und nachhaltig zu gewährleisten, führten wir in Zusammenarbeit mit der Fachhochschule St.Gallen eine wissenschaftliche Evaluation der Pflegesprechstunde durch.

Ziel und Fragestellungen

Ziel des Projekts war es, die Pflegesprechstunde «Gynäkologische Onkologie» der Frauenklinik am Stadtspital Waid und Triemli aus Sicht von Patientinnen und Ge-

sundheitsfachpersonen zu evaluieren. An dieser Stelle fokussieren wir auf die Perspektive der Patientinnen. Unter anderem interessierten wir uns für folgende Fragen:

- Wie stark und in welcher Form empfinden die Patientinnen bei der ersten Pflegesprechstunde eine Belastung (Distress) durch Erkrankung und Therapie? Wie unterscheidet sich davon die Belastung bei der letzten Pflegesprechstunde?
- Wie erleben die Patientinnen die Inanspruchnahme der Pflegesprechstunde?

Methode

Zur Beantwortung der Forschungsfragen wurde ein Convergent-Mixed-Method-Design [4] gewählt. Die 30 teilnehmenden Patientinnen nahmen jeweils drei Pflegesprechstunden in Anspruch: die erste vor Beginn der Chemotherapie, die zweite im Verlauf und die dritte bei Therapieabschluss. Jeweils bei der ersten Pflegesprechstunde (t0) und nach der letzten (t1) bewerteten die Patientinnen ihre Belastung mittels Distress-Thermometer. Mit acht Patientinnen wurden Einzelinterviews geführt.

Ergebnisse

Die Patientinnen waren zu beiden Erhebungszeitpunkten ähnlich stark belastet. Die durchschnittliche Belastung der Teilnehmerinnen zum Zeitpunkt t0 betrug 4.62 ($SD \pm 2.33$) auf der Distress-Skala von 0 bis 10. Zum Zeitpunkt t1 lag die durchschnittliche Belastung bei 4.76 ($SD \pm 2.53$). Zum ersten Erhebungszeitpunkt wurden emotionale Probleme (42%) häufiger genannt als körperliche (16%), beim zweiten Erhebungszeitpunkt war es gegenteilig (30% emotionale Probleme, 33% körperliche Probleme).

In den Einzelinterviews berichteten die Frauen von Aspekten, die sie in der Pflegesprechstunde als besonders unterstützend erlebt hatten (Abb. 1). Eine Patientin sagte, dass sie durch die Pflegesprechstunde Sicherheit erlangt habe:

Abb. 1. Erfahrungen der Patientinnen mit der Pflegesprechstunde.



«Das Wichtigste ist, dass man die Ungewissheit vermindert. Das Personal, die Örtlichkeiten, das Vorgehen und die Nebenwirkungen sind grosse Unbekannte. Je mehr ich vorher darüber gewusst, gesehen oder gehört habe, desto mehr wurde mir die Angst genommen.» (T4)

«Das Wichtigste ist, dass man die Ungewissheit vermindert» (T4)

Nach Therapieabschluss wünschten sich die Patientinnen eine weitergehende Begleitung, im Sinne einer persönlichen oder telefonischen Konsultation durch eine spezialisierte Pflegefachperson. Symptompersistenz, Rehabilitationsmassnahmen und Wiedereinstieg ins Berufsleben nannten sie dabei als wichtige Themen.

«Die Frage ist: Wie geht es weiter? Die Bestrahlung ist fertig, die Chemo ist fertig. Und dann? Man weiss es nicht...» (T5)

Diskussion

Die Belastung der Patientinnen war zu beiden Erhebungszeitpunkten eher gering ausgeprägt, was mit dem Messzeitpunkt zusammenhängen könnte. Dieser wurde, um den Beziehungsaufbau nicht zu stören, an das Ende der ersten Pflegesprechstunde gelegt, und fiel dadurch möglicherweise etwas tiefer aus. Bei einer Distress-Auswertung nach Gruppen zeigte sich, dass Frauen mit Ovarialkarzinom auffällig stärker belastet waren, obwohl ihre Belastung in der letzten Pflegesprechstunde im Vergleich zur ersten gesunken war. Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Faller et al. [5], in der Frauen mit Ovarialkarzinom stärker von negativen Outcomes betroffen waren als jene mit Brustkrebs.

Schlussfolgerungen

Ein systematisches Distress-Screening, wie es im gynäkologischen Ambulatorium auch ausserhalb der Evaluation bereits angewendet wird, erscheint hinsichtlich der konstanten Belastung der Teilnehmerinnen als sinnvoll. Die Ergebnisse dieses Projekts zeigen ausserdem die Relevanz einer verlängerten psychosozialen Betreuung von Cancer Survivors über die aktive Therapie hinaus. Im gynäkologischen Ambulatorium beschäftigen wir uns aktuell damit, wie wir ein solches Angebot für unsere Patientinnen gestalten können.

Danksagung

Wir möchten allen Patientinnen und Fachpersonen danken, die durch ihre Teilnahme und Expertise die Evaluation ermöglicht haben. Ein besonderer Dank gilt dem gesamten

Projektteam: Anna Bernhard, Ursina Bavier, Pia Mayer, Jasmina Bojanic und Marijeta Savic des Stadtsitals Waid und Triemli sowie Jasmin Meichlinger, Andrea Kobleder und der Projektleiterin Beate Senn der Fachhochschule St.Gallen. Dem Stadtsital Waid und Triemli danken wir für die finanzielle Unterstützung.

Literatur

1. Casey C, et al. (2011) Symptom management in gynecologic malignancies. Expert Rev Anticancer Ther 11: 1079-1091, 2011.
2. Senn B, et al. A patient-reported outcome measure to identify occurrence and distress of post-surgery symptoms of WOMen with vulvAr Neoplasia (WOMAN-PRO)—A cross sectional study. Gynecol Oncol 129: 234-240, 2013.
3. Philp S, et al. The road less travelled: Australian women's experiences with vulval cancer. Eur J Cancer Care 26: e12465, 2017.
4. Creswell JW, Plano Clark VL (2018). Designing and Conducting Mixed Methods Research. 3rd ed. Thousand Oaks, California: SAGE Publications, Inc.
5. Faller H, et al. Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. J Cancer Surviv 10:62-70, 2016.

Die vollständige Literaturliste kann bei der Erstautorin bezogen werden.

Korrespondenz:

Pia Mayer, BSc, stud. MSc, Pflegeexpertin Gynäkologie
Stadtsital Waid und Triemli
Birmensdorferstrasse 497, CH-8063 Zürich
pia.mayer@triemli.zuerich.ch

Andrea Kobleder, PhD, Projektleiterin
Fachhochschule St.Gallen, CH-9001 St.Gallen
andrea.kobleder@fhsg.ch



Lehrgang der Onkologiepflege Schweiz

Fachexpertin/Fachexperte Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege

Neue Therapieoptionen – neue Herausforderungen

Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Nägeln und Haaren unter medikamentöser Tumorthherapie, sowie in Kombination mit Radiotherapie, sind zunehmend, klinisch relevant und fordern einen multidisziplinären Managementansatz. Pflegefachpersonen im Bereich Onkologie nehmen hierbei eine Schlüsselrolle ein.

Damit Onkologiepflegefachpersonen im Management dermatologischer Reaktionen wirksam sowie individuell agieren, unterstützen und begleiten können, werden aktuelle fachliche Kenntnisse und spezifische Kompetenzen benötigt.

Daten Lehrgang 2021
in Zürich (6 Tage)

11. – 12. März 2021

22. – 23. April 2021

11. Juni 2021

3. September 2021

Weitere Informationen:
onkologiepflege.ch



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologiche Svizzera



Bitte beachten: Einige Kursdaten wurden verschoben!

Detaillierte Programme: www.onkologiepflege.ch

09	16.09.2020	Bern	22. Schweizer Onkologiepflege Kongress Neue Therapien und Technologien in der Onkologie – wie sprechen wir darüber?
	17.09.2020	Zürich	Alte Menschen mit Krebs – Die «Silberwelle» - Wissen wir, was wir tun?
	23. – 24.09. + 04.11.2020	Olten	Einführung für Pflegende in das Fachgebiet Onkologie Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
	24.09.2020	Olten	Supportive Care 5 Verändertes Aussehen, Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Haaren und Nägeln
	30.09.2020	Zürich	Supportive Care 3 – Periphere Neuropathie, Schleimhauttoxizität, Qualität und Sicherheit in der Onkologie
10	01.10.2020	Olten	Übergang Kuration-Palliation-Sterbeprozess Was ist wichtig für Betroffene, Bezugspersonen und das Betreuungsteam?
	21.10.2020	Zürich	Lungentumoren – Diagnostik, Behandlung, Symptommanagement
	22.10.2020	Olten	Supportive Care 6 – Komplementäre Behandlungsmethoden: Grundsätze, Wirksamkeit, Sicherheit, praktische Anwendungen
	26.10. + 06. + 23.11.2020	Zürich	Basiskurs in pädiatrischer Onkologiepflege (3 Tage) Basiswissen und Handlungskompetenzen in pädiatrischer Onkologiepflege
	28.10.2020	Zürich	Hämatologische Tumoren I Maligne Lymphome, multiples Myelom, Stammzelltransplantation
	29.10.2020	Zürich	Hypnose-Hypnotherapie Grundsätze und pflegerische Anwendungsmöglichkeiten in der Onkologie
11	04.11.2020	Zürich	Supportive Care 2 – Schmerzen und Notfallsituationen in der Onkologie
	05.11.2020	Zürich	Supportive Care 1 Gastrointestinale Symptome, Nausea/Emesis, Inappetenz/Kachexie, Diarrhoe/Obstipation
	06.11.2020	Bulle	11^e Journée Romande de formation continue Organisée par la section fribourgeoise de Soins en Oncologie Suisse
	10.11.2020	Zürich	Netzwerk Onkologiepflege – Führungspersonen
	11.11.2020	Olten	Aufbaukurs Mammakarzinom Vertieftes Fachwissen zur Betreuung von Brustkrebsbetroffenen
	11.11.2020	Olten	Ethische Fragestellungen in der Onkologiepflege Angst, Depression und suizidale Tendenzen bei Krebsbetroffenen
	12.11.2020	Zürich	Krebs beim Mann Tumore unter der Gürtellinie und Schwerpunkte in der Männerbetreuung
	18.11.2020	Olten	Einführung für FAGE und MPA in das Fachgebiet Onkologie Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
	18.11.2020	Zürich	Adoleszente und junge Erwachsene mit Krebs Eine Patientengruppe mit besonderen Bedürfnissen
	19.11.2020	Olten	Gynäkologische Tumoren – Diagnose, Behandlung, Unterstützung
	20.11.2020	Zürich	Fachtagung Pädiatrische Onkologiepflege – Update Leukämie
	26.11.2020	Zürich	Gastrointestinale Tumoren II – Oesophagus-, Pankreas- und primäre Leberkarzinome mit Schwerpunkt Ernährung/Tumorkachexie
12	03.12.2020	Olten	Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren ...wenn die komplexeste, uns bekannte Struktur des Universums betroffen ist
	03.12.2020	Olten	Interprofessionelle Zusammenarbeit und gemeinsame Entscheidungsfindung Aspekte der Kommunikation mit Patienten, Angehörigen und im Betreuungsteam
	03.12.2020	Luzern	Führungsseminar Mein Team in belastenden Zeiten führen
	04.12.2020	Zürich	Netzwerk Onkologiepflege Pflegeexpertinnen/-experten
	10. – 11.12.2020	Bern	Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage) – Target-Lernprogramm
01	28. - 29.01.2021	Zürich	Zielgerichtete Therapien/Immunonkologie (2 Tage) – Target-Lernprogramm
03	11.-12.03./22.-23.04. 11.06./03.09.2021	Zürich	Lehrgang Dermatologische Reaktionen Onkologiepflege 05
05	07.05.2021	Zürich	Fachtagung Pädiatrie - Update Leukämie (Wiederholung)

31. Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Hämato/Onkologie

18. – 20. Februar 2021

Kongresszentrum Einstein, St.Gallen/CH



Kantonsspital
St.Gallen

Kursinformation: Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch und hämato-onkologisch tätige Kliniker konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten und interaktiven Meet-The-Expert-Sessions werden wichtige Themen aus der Hämato-Onkologie aufgegriffen.

Kursleitung: PD Dr. A. Omlin und Prof. Dr. Ch. Driessen, St.Gallen

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. J. Beyer, Bern, Prof. Dr. W. Eisterer, Klagenfurt/AT, Prof. Dr. O. Gautschi, Luzern, Prof. Dr. S. Gillessen, Bellinzona, Prof. Dr. U. Güller, Thun, Prof. Dr. J. Huober, St.Gallen, Prof. Dr. D. Koeberle, Basel, Prof. Dr. M. Manz, Zürich, Prof. Dr. A. Ochsenbein, Bern, Prof. Dr. L. Plasswilm, St.Gallen

Frühbucherrabatt: bis 20. Dezember 2020

Online-Anmeldung: ab Oktober 2020 unter www.kssg.ch/klinische-onkologie

Akkreditierungen angefragt bei: European CME, SGMO, SGIM, SRO, SGH-SSH, SGAIM

Weitere Informationen auf: www.kssg.ch/klinische-onkologie



Jetzt anmelden

PALLIATIVE CARE BEI ONKOLOGISCHEN PATIENTEN

Kompetenz und Passion

22. – 24. April 2021, Kartause Ittingen/Schweiz



Save the Date

ONKOLOGIE-PFLEGE FORTBILDUNG

Kompetenz und Passion

2. – 3. September 2021, St. Gallen/Schweiz



Save the Date

9. INTERDISZIPLINÄRES PROSTATAKARZINOM-SYMPOSIUM

18. November 2021, St. Gallen/Schweiz

A case of cardiogenic shock due to severe pulmonary hypertension in a newly diagnosed high-grade serous ovarian cancer

Lisa Ponti¹, Sophie Venturelli², Ilaria Colombo¹, Cristiana Sessa¹, G.Brüllmann³, Sandor Gyöerik-Lora⁴, Maria Del Grande¹

¹ Oncology Institute of Southern Switzerland, Bellinzona, Switzerland

² Gynecological Department, San Giovanni Hospital, Bellinzona, Switzerland

³ Intensive care Department, Universitätsspital, Zurich, Switzerland

⁴ Internal Medicine and Pneumology Department, San Giovanni Hospital Bellinzona, Switzerland

Summary/Abstract

Tumoral pulmonary hypertension (PH) includes different scenarios: the microvascular disease, often asymptomatic or slowly symptomatic, with the two variants of pulmonary tumor embolism (PTE) and pulmonary tumor thrombotic microangiopathy (PTTM), generally diagnosed on post-mortem specimens, and the macroembolism, rapidly symptomatic, caused by the prothrombotic effect of the tumor or as complication of cancer treatment, (radiotherapy related fibrosis, tyrosine kinase inhibitors), causing pulmonary veno-occlusive disease. The common final outcome is the progression to a fatal right ventricular failure if the PH is not treated [1].

Here we describe the case of a 56-year-old woman with a newly diagnosed high-grade serous ovarian cancer (HG-SOC), histologically proven by CT-guided biopsy of a new pelvic mass, who presented with exertional dyspnea due to severe PH, that led in few hours to cardiogenic shock resolved with cardiopulmonary bypass and pharmacological treatment including chemotherapy.

Introduction

Cases of paraneoplastic PH are rare. Most of the reported cases were in association with adenocarcinoma, including liver, gastric, renal and breast cancer [2, 3]. PH has been so far reported in three cases of low-grade serous ovarian cancer [4, 5]. In addition, ante mortem diagnosis is very challenging and even if suspected, the only way for certain diagnosis is lung biopsy or pulmonary wedge aspiration cytology at the time of right heart catheterization [1].

Case presentation

Initial clinical presentation

A 56-year-old woman, with grade I obesity as relevant comorbidity, was seen by her general practitioner in November 2019 because of the appearance of exertional dyspnea

and hypoxia. Her previous history includes an episode of peripheral facial paresis with cutaneous rash in 2011 and orthopedic problems, with herniated disc and carpal tunnel syndrome. A recent gynecological exam discovered a new pelvic mass to be further investigated. She was admitted to hospital for diagnostic and staging procedures and treatment.

The initial investigations included hematology and chemistry tests, showing hyporegenerative anemia (Hb) (115 g/dl), raised D-dimer (4.0 mcg/mL), elevated Brain Natriuretic Peptide (BNP) (4536 ng/l), high-sensitive cardiac troponin T (35 ng/l), stable in the follow up without concomitant electrocardiographic ischemic changes.

Bedsides ultrasound showed multiple retroperitoneal lymph nodes, right ventricular overload and distended inferior vena cava.

Pulmonary embolism was excluded by Angio CTscan and pulmonary scintigraphy.

Echocardiography showed a left ventricular D-Shape and severe precapillary PH with pulmonary arterial pressure (PAPs) of 68 mmHg, confirmed by right cardiac catheterization.

Abdominal CTscan confirmed the presence of a pelvic mass, suspicious of tubo-ovarian origin, of multiple metastatic retroperitoneal nodes; and of small peripheral lung nodules of uncertain origin with some ground glass areas. CA 125 tumor marker was 720 IU/L.

Clinical development

Within 12 hours from the hospital admission the patient presented testimonial syncope with hemodynamic impairment requiring admission to the Intensive Care Unit (ICU), with rapid worsening of hemodynamics, not controlled with Ilomedine and Milrinone. The patient was transferred to a specialist center for cardiopulmonary bypass. Once the hemodynamic stability was restored, a CT-guided ovarian biopsy and staging with PET CT scan were performed with a diagnosis of HGSOc stage IV B for a metastatic left supraclavicular node.

Patient started a neoadjuvant chemotherapy with Carboplatin and Paclitaxel given every three weeks. Already one week after the start of chemotherapy the PAP was normalized and the tricuspid valve looked normal. Patient was discharged from ICU with vasodilators (Sildenafil and Macitentan) which were continued with progressive decrease of the dose and strict control of the heart function.

The patient received a total of three cycles of chemotherapy before repeating a PET CT scan, which showed a partial response with decrease in size of the ovarian mass, decreased uptake of the retroperitoneal/aortocaval nodes, and decreased up to normal size of the left supraclavicular node. CA 125 had decreased but was still positive. The debulking surgery achieved the complete resection of the peritoneal/abdominal disease and an almost complete resection of the retroperitoneal nodes, with residual unresectable nodules near the renal vessels. Pathology examination showed persistence of viable tumor in all the specimens, with extensive angiovascular involvement. Germline BRCA 1/2 mutation was absent.

The patient received three additional courses of chemotherapy, with an increase of CA 125 after the last cycle. PET-CT scan was repeated showing again an increased uptake in the left supraclavicular and retroperitoneal nodes. We continued the treatment with carboplatin and paclitaxel because of the clinical response achieved and symptoms improvement, but applying a dose-dense regimen with the addition of bevacizumab.

Discussion

Tumoral PH is a rare phenomenon and belongs to group V in the etiology classification for tumoral hypertension [2]. In our case, the diagnosis was made by exclusion, once the other causes of PH had been eliminated. It is known that ante mortem diagnosis is very difficult. More frequently, the specific histological pattern of centrilobular micronodules and tree in bud can be found in post mortem studies [1].

The pathogenesis is not clear but it is known that embolization of tumor cells with attachment to pulmonary arteries leads to endothelial cell damage, with local activation of the coagulation and expression and release from the clot of growth factors (VEGF, TGF- β , PDGF) and cytokines, causing a further proliferation of endothelial cells [1].

In this case, there were not other systemic symptoms, in particular no skin changes, no dysphagia or neuromuscular involvement suggestive for connective tissue disorders. Testing for immunological parameters showed only a light positivity for cytoplasmic ANA without any other clue for a scleroderma or myositis.

Cardiac valve disease was excluded by serial echocardiographies and thromboembolism by angio CT and scintigraphy.

Chest CT scan showed at diagnosis the typical micronodular pattern and ground glass areas, which had completely recovered after 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy.

In addition, the pharmacological and antitumor treatment were associated to resolution of PH with recovery of tricuspid valve function and recovery of the pulmonary pressure within normal range values.

In conclusion, even though neither histologically nor cytologically proven, the clinical course and the imaging findings, with the absence of PE and the presence of the micronodular pattern on chest CTscan, are very suggestive of a pulmonary thrombotic microangiopathy caused by the tumor [6].

To our knowledge, this is the first report of paraneoplastic PH in a high-grade serous ovarian cancer [4, 5]; the lack of pathological response after neoadjuvant chemotherapy, with many viable tumor cells and no signs of regression-associated fibroinflammatory changes in all excised specimens, together with an extensive angiovascular involvement, are indicative of an aggressive pattern of tumor growth, confirmed also by the lack of a clinically significant response to first line chemotherapy [7].

Literature

1. Price LC, et al. Tumoral pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 28: 180065, 2019. [https://doi.org/10.1183/16000617.0065-2018].
2. Winterbauer RH, et al. Incidence and clinical significance of tumor embolization to the lungs. *Am J Med* 45: 271–290, 1968.
3. Chinen K, et al. Pulmonary thrombotic microangiopathy in patients with gastric carcinoma. An analysis of 6 autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 205: 63–68, 2009. [p.f. controllare referenza → 206: 682–689, 2010].
4. Gru A, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in patients with low grade ovarian serous neoplasm: a clinicopathologic review of 2 cases of a previously unknown association. *Int J Gynecol Pathol* 31:438–442, 2012.
5. Purga SL, et al. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy as a cause of new onset pulmonary hypertension in a patient with metastatic low-grade serous ovarian cancer. *BMJ Case Rep* 2015; doi:10.1136/bcr-2015-211890.
6. Simonneau G, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53: 1801913, 2019. [https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018].
7. Bohm S, et al. Chemotherapy response score: development and validation of a system to quantify histopathologic response to neoadjuvant chemotherapy in tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. *J Clin Oncol* 33: 2457–2463, 2015.

Correspondence:

Dr. med. Maria Del Grande
Oncology Institute of Southern Switzerland (IOSI)
CH-6500 Bellinzona, Switzerland
maria.delgrande@eoc.ch

Liebe Autorin, lieber Autor

Wir freuen uns, dass Sie einen Artikel für unsere Zeitschrift verfassen und bitten Sie, beim Schreiben Ihres Manuskripts folgende Hinweise zu beachten:

Manuskript

- | | |
|--------------|--|
| Format | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Word-Dokument unformatiert [Schwerpunkt- und Spezialartikel max. 15'000 Zeichen inkl. Leerzeichen; Krebs(forschungs)zentren und Fallbesprechungen max. 20'000 Zeichen inkl. Leerzeichen], ohne Bilder, Tabellen oder Graphiken ➤ Bilder, Tabellen, Graphiken in separaten Dateien ➤ Anschrift mit Titel, Postadresse, E-Mail- und Telefonverbindung des Autors |
| Aufbau | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Dachzeile und Überschrift ➤ Einleitung (kurze Zusammenfassung des Artikels von max. 500 Zeichen inkl. Leerzeichen) ➤ Text mit Zwischentiteln ➤ Schlussfolgerung/Fazit |
| Illustration | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Normalerweise nicht mehr als 2 aussagekräftige Abbildungen und/oder Tabellen als separate Original-Dateien |
| Literatur | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Referenzen (max. 30) werden in Reihenfolge der Zitierung im Text arabisch nummeriert, in eckige Klammern gesetzt, z. B. [1], und am Ende des Manuskripts in einer Liste aufgeführt, z. B. Thieblemont C, Cascione L, Conconi A, et al. A MALT lymphoma prognostic index. Blood 130: 1409-1417, 2017. |
| Abgabe | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Das Manuskript bitte per E-Mail an <i>sabina.briner@sakk.ch</i> senden. |

Gut-zum-Druck

Nach Revision und Setzen des Manuskripts erhalten Sie Ihren Artikel zur Durchsicht und Freigabe.

- Zu beachten**
- Für besondere Anliegen wenden Sie sich bitte direkt an die Redaktion an *sabina.briner@sakk.ch*
 - Bei Verzögerungen oder Unklarheiten bitten wir Sie, uns so früh wie möglich zu informieren.

Wir freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit!

2020

- 10.-11.10. **ONLINE EVENT**
Breast Cancer in Young Women: Fifth ESO-ESMO International Symposium
 European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
fmarangoni@eso.net, www.eso.net
- 28.10.
 Berne, CH **HSR Conference: The Future of Health Services Research in Switzerland**, Eventfabrik
www.hsrconference.ch
- 29.-31.10.
 Rome, I **ESGO-ENYGO-ESO Masterclass in Gynaecological Oncology**
 European School of Oncology, Via Turati 29, 20121 Milan, Italy
rventura@eso.net, www.eso.net
- 19.-21.11.
 Zurich, CH **SOHC 2020: Swiss Oncology & Hematology Congress**
 Further Information: Congrex Switzerland, Reinacherstrasse 131, 4053 Basel
sobc@congrex.com, www.sohc.ch
- 19.-21.11.
 Zurich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting Zurich, CH**
www.sakk.ch
- 11.-13.12. **ONLINE EVENT**
ESO Masterclass in Neuro-Oncology: Multidisciplinary Management of Adult Brain Tumours
 European School of Oncology, Piazza Indipendenza 2, 6500 Bellinzona, Switzerland
lrichetti@eso.net, www.eso.net

2021

- 05.-07.02.
 Bellinzona, CH **LYFE - Lymphoma Forum of Excellence**
 «What's new in lymphoid neoplasias?»
sarabjane.ortelligianakis@eoc.ch, www.lymphomaforum.ch
- 18.-20.02.
 St. Gallen, CH **31. Ärzte-Fortbildungskurs in klinischer Hämato/Onkologie, Kongresszentrum Einstein**
gabi.laesser@kssg.ch, www.kssg.ch/klinische-onkologie
- 17.-20.03.
 Vienna, A **17th St. Gallen International Breast Cancer Conference 2021**
 Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch, www.sg-bcc.org*
- 22.-24.04.
 Warth, CH **Palliative Care bei onkologischen Patienten, Kartause Ittingen**
 Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*
- 05.-07.05.
 Zurich, CH **SAKK Semi-Annual Meeting**
www.sakk.ch
- 02.-03.09.
 St. Gallen, CH **Onkologie-Pflege Fortbildung**
 Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*
- 18.11.
 St. Gallen, CH **9. Interdisziplinäres Prostatakarzinom-Symposium**
 Informationen: St. Gallen Oncology Conferences (SONK), Deutschsprachig-Europäische Schule für Onkologie (deso), 9006 St. Gallen, *info@oncoconferences.ch, www.oncoconferences.ch*